

病原微生物検出情報 月報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

<http://idsc.nih.gov.jp/iasr/index-j.html>

インフルエンザ菌 3, 小児の侵襲性細菌感染症全国調査 4, Hib 感染症発生データベース 6, わが国における侵襲性感染症由来インフルエンザ菌の薬剤耐性化動向 7, Hib ワクチン被接種者の健康状況と副反応調査 8, Hib ワクチン開発の概略と品質管理 9, インフルエンザ菌全身感染症の現況と Hib ワクチン接種状況: 千葉県10, 小児インフルエンザ菌髄膜炎の現況と Hib ワクチン安全性調査: 鹿児島県11, 2009/10シーズンインフルエンザウイルス AH3 亜型分離: 熊本県12, EV71 による手足口病成人例: 大阪府13, EV71 の分子疫学: 山形県13, 保育施設での S. Poona 散発事例: 浜松市14, ベトナムで感染した類鼻疽16, セフトリアキソン高度耐性淋菌分離例17, イヌ・ネコ咬傷感染による C. canimorsus 敗血症18, 2010/11北半球インフルエンザシーズン用ワクチン推奨株: WHO 19, ヒトの鳥インフルエンザ A(H5N1) 感染: エジプト23, IASR 全巻インターネット公開に伴うお願い12

Vol.31 No. 4 (No.362)

2010年4月発行

国立感染症研究所
厚生労働省健康局
結核感染症課

事務局 感染研感染症情報センター

〒162-8640 新宿区戸山1-23-1

Tel 03(5285)1111 Fax 03(5285)1177

E-mail iasr-c@nih.gov.jp

(禁、無断転載)

本誌に掲載された統計資料は、1)「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく感染症発生動向調査によって報告された、患者発生および病原体検出に関するデータ、2) 感染症に関する前記以外のデータに由来する。データは次の諸機関の協力により提供された: 保健所, 地方衛生研究所, 厚生労働省食品安全部, 検疫所, 感染性腸炎研究会。

<特集> Hib (インフルエンザ菌 b 型) 侵襲性感染症と Hib ワクチン

インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) は、グラム陰性球桿菌または桿菌であり、菌を被う莢膜多糖体の糖鎖構造の違いにより、a~f の 6 つの血清型と無莢膜株 (non-typable) 型に分けられる。このうち侵襲性の高いインフルエンザ菌は b 型の莢膜を持つ株で、Hib と呼ばれている。無莢膜型インフルエンザ菌はヒトの鼻咽腔に常在菌としてみられるが、Hib は、乳児や小児の敗血症や髄膜炎、急性喉頭蓋炎などの侵襲性感染症の起原菌となることが多い (本号 3 ページ)。IASR では 2002 年に細菌性髄膜炎の特集を行っている (IASR 23: 31-32, 2002) が、Hib に関しての特集はこれまで行っていない。2008 年 12 月からわが国でも Hib ワクチン接種が任意接種としてではあるがようやく導入されたこと、厚生労働科学研究において Hib 侵襲性感染症に関する疫学研究が進められているところなどから、今回これら研究班の成績をふまえてわが国の

Hib 感染症の現状をまとめることとした。

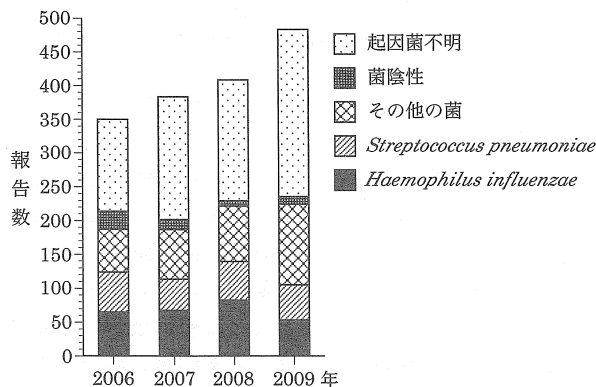
疫学的状況: Hib 感染症のわが国における発生動向は、感染症法にもとづいた感染症発生動向調査において行われている全国約 500 カ所の基幹病院定点から報告される細菌性髄膜炎から窺い知ることはできるが、Hib 感染症に焦点を当てた国のサーベイランスは残念ながらない。

1. 感染症発生動向調査による細菌性髄膜炎の報告: 2006~2009 年は年間 350~484 例の細菌性髄膜炎の報告があり、増加傾向をみせている (図 1, 表 1)。患者の年齢は 0 歳, 1 歳が最も多く、学齢期までにかけて減少し、30 代以降で再び増える (次ページ図 2)。起原菌は半数近くが不明であるが、明らかになったものうちでは、インフルエンザ菌と肺炎球菌が多い (図 1, 表 1)。5 歳以下ではインフルエンザ菌が多く、6 歳以上ではインフルエンザ菌は少ない (次ページ図 2)。インフルエンザ菌による細菌性髄膜炎は 0 歳児では 2 カ月以降に増加している (次ページ図 3)。

2. 小児における侵襲性細菌感染症の動向: 全国多施設共同研究 (1 道 9 県) による 2007~2009 年の調査 (本号 4 ページ) では、Hib 髄膜炎は 5 歳以下小児人口 10 万人当たり 5.6~8.2、髄膜炎以外の Hib 侵襲性感染症は同じく 1.4~5.4 であり、現在国内においては Hib による小児の髄膜炎が毎年 400 例程度発生していると推計される。

3. Hib 感染症発生データベース: 小児科入院施設を有する全国の病院に依頼状を送付し、2009 年 5 月から、0~15 歳までの Hib 感染症入院例についての任意報告を国立感染症研究所感染症情報センターホームページ

図 1. 細菌性髄膜炎と診断された患者報告数の年別推移, 2006~2009 年



(感染症発生動向調査: 2010年1月7日現在報告数)

表 1. 細菌性髄膜炎と診断された患者の年別報告数, 2006~2009 年

起 因 菌	2006年	2007年	2008年	2009年	合 計
<i>Haemophilus influenzae</i>	65	68	83	54	270
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	59	46	57	52	214
その他の菌	63	73	82	119	337
菌陰性	27	15	8	11	61
起原菌不明	136	182	179	248	745
合 計	350	384	409	484	1,627

(感染症発生動向調査: 2010年1月7日現在報告数)

(2 ページにつづく)

(特集つづき)

ジ (<http://idsc.nih.go.jp/disease/hib/hib-db.html>) へのウェブ登録により実施している(本号6ページ)。2009年5月～2010年1月までの9カ月間に103医療機関から200例が登録された。年齢は0～2歳で84% (0歳36%, 1歳31%, 2歳17%) を占める。0歳の月齢は、7カ月以上が7割弱であった。

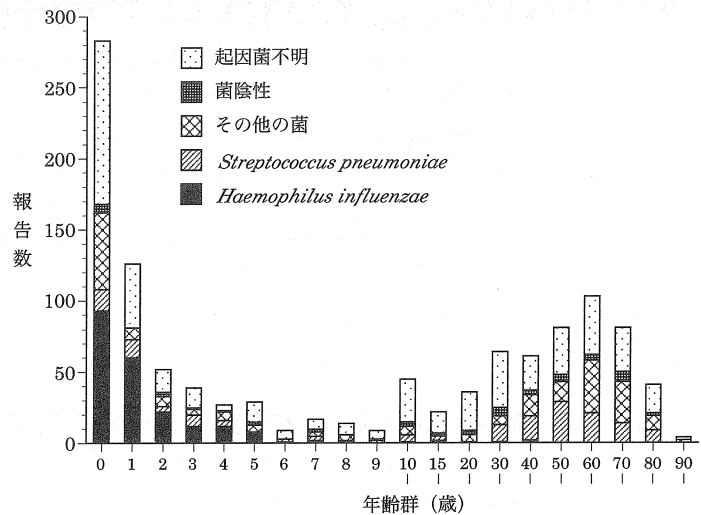
診断名は、髄膜炎が最も多く128例、次いで菌血症77例、敗血症26例、肺炎20例、急性喉頭蓋炎12例などであった。重度の後遺症(発達・知能・運動障害など)が5例、聴覚障害も6例にみられた。また、死亡は3例であり、登録された患者の致死率は1.5%であった。

治療・耐性菌: Hib 侵襲性感染症の治療には、近年 ceftriaxone (CTRX), cefotaxime (CTX), meropenem (MEPM) あるいは CTX+MEPM などが用いられることが多い。2000年以降の約10年間に調査された化膿性髄膜炎由来インフルエンザ菌の耐性化状況(本号7ページ)では、BLNAR (β -lactamase-nonproducing ampicillin resistance) が近年急速に増加し、2009年には60%を超え、その他の BLPACR II (β -lactamase-producing amoxicillin/clavulanic acid resistance) のような耐性型の菌も合わせると90%に達している。

Hib ワクチン: 海外では、Hib ワクチンが1980年代より開発実用化されてきた。現在は、免疫効果を高めるために、莢膜多糖体とキャリア蛋白との結合型ワクチン (conjugate vaccine) が使用されており、さらに改良が進められている。2008年12月にわが国でも海外製の Hib ワクチン (現時点では一社の製品) が導入され任意接種が開始された。輸入 Hib ワクチンについては、国立感染症研究所が、生物学的製剤基準や検定基準に則り、多糖含量試験、エンドトキシン含量試験、異常毒性試験を「国家検定」として実施しており、合格したロットが、順次、医療機関に供給されている。これまでのところ、製造メーカーの生産設備の限界などにより、供給量が不足しているが、2011年までには必要量が供給されるよう努力が続けられている(本号9ページ)。

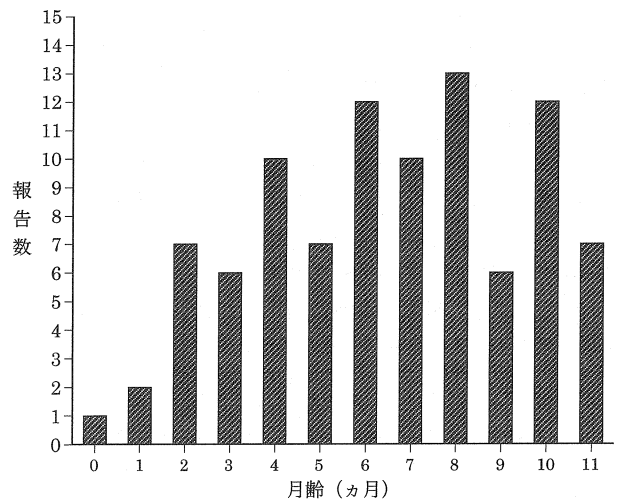
既に Hib ワクチンを小児に行うべき予防接種の一つとして導入している海外諸国では、Hib 感染症の劇的な減少を見ているが、わが国ではまだその効果を判定する段階には至っていない。ワクチンの安全性については、Hib ワクチン被接種者の健康状況と副反応調査(本号8ページ)によると、2009年4月1日～2010年2月9日までに全国750カ所の医療機関において接種を受けた1,768例(0～6カ月419例, 7～11カ月669例, 1～5歳676例, 6歳以上2例, 年齢不明2例)のうち、全身反応なしが1,269例(72%), 局所反応なしが1,184例(67%)であった。

図2. 細菌性髄膜炎と診断された患者の年齢, 2006～2008年



(感染症発生動向調査: 2010年1月7日現在報告数)

図3. インフルエンザ菌による細菌性髄膜炎, 0歳の患者の月齢, 2006～2008年



(感染症発生動向調査: 2010年1月7日現在報告数)

まとめ: 髄膜炎などの Hib 侵襲性感染症は5歳以下小児人口10万人当たり7.0～12.8/年と(本号5ページ), 数多い疾患ではないが、治療に難渋することも多く、死を免れても後遺症で苦しむことが少なからず見られる。耐性菌の増加も治療を一層困難にしている。公費負担で Hib ワクチン接種を実施している自治体もあるが(本号11ページ), まだ接種率は低いと考えられる(本号10ページ)。Hib 侵襲性感染症はワクチンで予防可能な疾患であるので、多くの子供たちが容易に、安全にワクチン接種を受けられるよう、環境を整える必要がある。

また、予防接種の効果を適切に評価するためには、Hib 感染症のサーベイランス強化が必須である。そして、より正しい治療薬選択のためにも、抗菌薬投与前に血液培養等の病原診断を行うことが重要である。

<特集関連情報>

インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)

A. 名称の起源

1891年の冬に欧州地域でインフルエンザが大流行した際、ドイツのコッホ研究所の R. Pfeiffer (プハァイフェル) と北里柴三郎が、インフルエンザ患者の鼻咽頭から小型の桿菌を発見し、1892年1月のドイツ医事週報に発表したことが、本菌(当初は、Pfeiffer's bacilli と呼ばれた)の名称の起源となった。

1933年に、英国の研究者らがインフルエンザウイルスを発見したが、その後も、本菌の学名として「*Haemophilus influenzae*」が使用されてきた。

本菌は、国内では「インフルエンザ桿菌」と表記されることもあるが、「インフルエンザ菌」が、細菌学的な正式の和名である。

B. 細菌学的特長

インフルエンザ菌は、グラム陰性の小型の球桿菌または桿菌であり、「haemophilus」という名前が示すとおり、血液成分である X 因子 (X factor: hemin) や V 因子 (V factor: NAD および NADP) などを生育に必要とする。菌を被う莢膜多糖体の構造の違いにより、a~f の血清型と無莢膜株 (non-typable) に型別される。インフルエンザ菌 b 型莢膜株は、「Hib」と呼ばれ、乳幼児に髄膜炎を引き起こすことで知られている。I~VIII および biovar aegyptius の biotype (生物型) に型別される。Hib の遺伝子型を *adh*, *atpG*, *frdB*, *fucK*, *mdh*, *pgi*, *recA* の 7 つの遺伝子の変異を指標とした MLST 解析では、欧州や米国では、ST-6 型の株が多い傾向が見られる。

病原因子としては、b 型莢膜多糖の産生、定着因子としての線毛、IgA1 プロテアーゼ、28kDa 膜蛋白などが指摘されているが、Hib が侵襲性を示す機構については、不明な点が多い。

C. 疫学

本菌は、ヒトの鼻咽腔に常在し、その多くは無莢膜株であるが、小児の髄膜炎や敗血症例から分離される株は、95%以上が Hib であり、Hib 感染症患児の兄弟や両親から Hib が検出される場合もある。

5歳以下の Hib 髄膜炎の罹患率は、Hib ワクチン導入前の欧米、北アメリカ、アラスカ地域では、10万人対40~300であり、まだ Hib ワクチン導入がされていないわが国でのこれまでの富樫、神谷らの調査では、10以下と推定されている。しかし、Hib ワクチンを定期接種として導入した米国などでは、罹患率は着実に低下し、現在は、「ほぼ0」に減少した。ただし、最近あらたに、Hib ワクチンで防御できない無莢膜株による小児の中耳炎などが市中感染症 (CAI) として問題となりつつある。

D. インフルエンザ菌感染症と症状

一般的には、ウイルスなどによる「風邪」の回復期にしつこい痰(膿性)が続く場合などに、喀痰より本菌が分離されることが多く、生物型 II または III 型の無莢膜株は、中耳炎、副鼻腔炎、慢性気管支炎、結膜炎からしばしば分離される。莢膜血清型が b 型で生物型 I 型株は、主に生後4カ月以降の乳幼児の敗血症や髄膜炎の起因菌となることが多く、急性喉頭蓋炎(閉塞性喉頭炎)の原因にもなる。成人の肺炎は有莢膜株による場合が多い。

一方、*H. influenzae* biogroup aegyptius は、Koch-Weeks bacillus, *H. aegyptius* などとも呼ばれ、ブラジル紫斑熱 (Brazilian purpuric fever) を引き起こす。この疾患は、1984年にブラジルのサンパウロ市で10名程度の子供が化膿性の結膜炎に罹患した後、血管の破壊と紫斑などで死亡し、一般に知られるようになったが、現時点では稀である。

E. 検査法と診断法

本菌による上気道感染症が疑われる患者(児)では、咽頭や鼻咽腔より細い綿棒で鼻粘膜液を採取しチョコレート寒天培地に接種し、35~37°C で24時間、アネロパック・CO₂ [三菱ガス化学(株)] や炭酸ガス培養装置などを用い5~6%の炭酸ガス濃度下で培養する。なお、チョコレート寒天培地に、バシトラシン (300mg/l) などを添加すると、上気道に常在する他の雑菌の生育が抑制され、分離効率が向上する。また、喀痰材料からインフルエンザ菌を効率良く分離・培養するため、元千葉大学小児科の上原らは、喀痰の「洗浄」を推奨している。

膿性痰のグラム染色と鏡検 (×1,000) では、グラム陰性で多形性を有する微小な短桿菌が多数の好中球とともに認められる。好中球による菌体の貪食像は乏しいが、好中球の周辺に菌体が無数に散らばるのが特徴的とされている。咽頭スワブの染色像では好中球は乏しく、一般的には扁平上皮細胞の周りに菌体が多数認められる。本菌の染色にはサフラニンよりもピフェル液が推奨されている。菌体が小さく見落とされやすいため、鏡検時には塗抹の薄くなった箇所を注意深く丹念に観察する。

乳幼児で食欲減退、嘔吐、けいれんや髄膜刺激徴候が認められ、細菌性の髄膜炎が疑われる場合は、直ちに CT 検査により脳や髄腔の他の疾患を否定した後、腰椎穿刺と髄液沈渣のグラム染色を行う。鏡検により白血球の増加とともにグラム陰性の小桿菌が認められれば、インフルエンザ菌による髄膜炎も疑う。新生児の場合は、B 群レンサ球菌 (GBS)、大腸菌 K1 型莢膜株、乳児以降の場合は、肺炎球菌などによる髄膜炎が鑑別対象となるため、髄液のグラム染色とともに菌の分離・同定が重要である。

F. 薬剤耐性菌の状況

本菌は、従来は、ペニシリン系をはじめ多くの抗菌薬に感性を示していた。しかし、1970年代より、ペニシリンに耐性を獲得した株が出現した。ペニシリン耐性株には、プラスミド依存性にペニシリナーゼ (TEM-型, ROB-型) を産生する株とそれらを産生しない株の2つが存在する。後者は、ペニシリン結合蛋白 (PBP) に変異を獲得しており、cefaclor (ケフラール) などの経口セファロスポリンにも耐性を示す。この種の株がわが国では外来患者からも多数分離されるようになり、後述するように、BLNAR 株などと呼ばれている。

また、50S リボゾームを構成するリボソーム蛋白 (L4, L12) や 23S rRNA に変異を獲得し、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシンなどに耐性を獲得した株や、さらに、DNA ジャイレースやトポイソメラーゼの QRDR 領域のアミノ酸置換により、キノロン、フルオロキノロンに耐性を獲得した株が出現し、海外でも警戒されている。

G. 「BLNAR」株について

ftsI 遺伝子 (PBP3 をコードする遺伝子) の変異によりペニシリンや経口セファロスポリンに耐性を獲得した株 (いわゆる「BLNAR」株) では、PBP3 などのアミノ酸残基の置換部位や、さらにそれらの組み合わせなどにより、微妙に耐性度や耐性パターンが異なる。また、AcrAB 排出ポンプ蛋白も本菌のペニシリン耐性に関与していることが示唆されているため、「BLNAR」株の識別を特定の遺伝子を検出して行う標準的な方法はまだ確立されていない。PCR 法などによる遺伝子検査法も開発されつつあるものの、コストや手間の面から、一般的な細菌検査室で実施できず、現時点でも、耐性株の識別には、従来の薬剤感受性試験が最も簡便、実用的な方法とされている。

H. 侵襲性感染症の予防方法及び効果

詳細は、別に記述する (本号 9 ページ参照)。

I. 治療法

Hib 髄膜炎などの重症感染症の治療には、第一選択薬として、髄液に移行しやすい cefotaxime、血中の半減期が長い ceftriaxone、または cefuroxime などが用いられることが多い。上気道感染症のときには、amoxicillin/clavulanate、cefixime などが用いられる場合が多い。第二選択薬として imipenem/cilastatin、ciprofloxacin (成人) などが用いられている。ただし、PBP に変異を獲得した BLNAR 株などに対しては、cefaclor などの経口セファロスポリンの効力は期待できない。biovar aegyptius による急性結膜炎やブラジル紫斑熱では、rifampicin が用いられた。

国立感染症研究所細菌第二部 荒川宜親

<特集関連情報>

小児における侵襲性細菌感染症の全国サーベイランス調査

1. はじめに

厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) 「ワクチンの有用性向上のためのエビデンスおよび方策に関する研究」により、2007~2009 (平成19~21) 年度の3年間、小児における侵襲性細菌感染症のサーベイランス調査を全国多施設共同研究により実施した。対象とした細菌は、インフルエンザ菌、肺炎球菌、B 群レンサ球菌 (Group B *Streptococcus*, GBS) であり、いずれも細菌性髄膜炎など、特に年少児で重篤な疾病の原因となる頻度の高い細菌である。

この中でインフルエンザ菌 b 型 (*Haemophilus influenzae* type b, Hib) と肺炎球菌については、欧米には10~20年の遅れをとってしまったが、最近になり、ようやくわが国でも予防のための結合型ワクチンが発売された。これらのワクチンが普及すれば、疾患の疫学は変化し、流行様式に変化が来ることは海外の状況

表1. 調査対象地域と人口

	北海道	福島	新潟	千葉	三重	岡山	高知	福岡	鹿児島	沖縄	全国
5歳未満人口	210,000	88,000	94,000	260,000	81,000	85,000	30,000	222,000	75,000	81,000	5,434,000
出生数	41,550	17,101	18,724	51,821	15,716	17,099	5,717	46,393	15,090	16,588	1,089,818
調査協力病院数	59	17	41	56	15	17	11	34	18	17	-
担当者	富樫武弘	細矢光亮	内山聖 鳥谷部真一	石和田稔彦	神谷齊 中野貴司	小田慈	脇口宏 前田明彦	岡田賢司	西順一郎	安慶田英樹	-

表2. 小児期侵襲性細菌感染症の罹患率
(5歳未満人口10万人当たり)

		2007年	2008年	2009年
Hib	髄膜炎	5.6	8.2	7.4
	非髄膜炎	1.4	3.7	5.4
肺炎球菌	髄膜炎	2.4	2.9	2.6
	非髄膜炎	6.3	18.8	21.0
GBS	髄膜炎	0.9	1.1	1.4
	非髄膜炎	0.4	1.4	1.5

(2010年2月11日現在の集計)

からも予想されるが、わが国ではこれまで Hib や肺炎球菌による侵襲性細菌感染症に特化した大規模な前方視的疫学調査結果はほとんどない。また、ワクチン普及前後で疾病負担の程度を比較し、わが国での予防接種導入による効果を評価することは是非とも必要である。本研究は、これらの事項を検討する目的で実施された。

2. 研究組織と調査方法 (前ページ表1)

本研究において報告対象とした患者は、生後0日～15歳未満で、インフルエンザ菌、肺炎球菌、GBSによる侵襲性細菌感染症(血液、髄液、関節液など、本来は無菌環境である身体内部から採取した検体から起因菌が分離された感染症)に罹患した全例とした。罹患率の算出に関しては、諸外国での報告と比較検討できるように、5歳未満の小児を対象とした。実際、本調査で報告された患者の大多数は、5歳未満児であった。調査期間は、2007年1月～2009年12月までの3年間とした。研究班が組織された初年度の調査は夏に開始されたため、初年度の2007年は一部後方視的調査となったが、次年度と最終年度は前方視的に全数把握調査を実施した。

調査対象地域は、初年度は1道8県、次年度と最終年度調査には沖縄県も加わり1道9県となった。調査地域の選定基準は、県下の小児入院患者に関する情報を漏らさず把握できることと、地域的な偏りがなく全国に分散するようにした。これらの地域で、人口ベースの患者発生状況調査(県下患者数全数把握)を行った。病原体診断の精度を高めるために、菌の同定・血清型判定と薬剤感受性解析は、国立感染症研究所で実施した。なお、北海道地域についてはすでに独自の体制で調査が始められていたこともあり、報告対象疾患は細菌性髄膜炎のみとし、菌株の解析は北里生命科学研究所生方公子教授が担当された。

3. 調査結果—2010年2月時点での中間報告

現在、解析の最終段階であり、中間報告として2010年2月時点での暫定値を記載する。一部は後方視的調査となった初年度の2007年1月～12月に報告された患者数は、Hib 髄膜炎64例、Hib 非髄膜炎13例、肺炎球菌髄膜炎28例、肺炎球菌非髄膜炎59例、GBS 髄膜炎10例、GBS 非髄膜炎4例であった。すべての患者を前方視的に登録した次年度(2008年)と最終年度(2009年)の集計結果は、それぞれ Hib 髄膜炎100例、91例、Hib 非髄膜炎38例、55例、肺炎球菌髄膜炎35例、32例、肺炎球菌非髄膜炎191例、213例、GBS 髄膜炎13例、17例、GBS 非髄膜炎14例、15例であった。

表3. 人口比率で算出した国内の患者発生数(人/年)

		2007年	2008年	2009年
Hib	髄膜炎	304	443	403
	非髄膜炎	76	203	294
肺炎球菌	髄膜炎	133	155	142
	非髄膜炎	343	1,022	1,139
GBS	髄膜炎	47	58	75
	非髄膜炎	23	75	80

(2010年2月11日現在の集計)

2年目からは調査地域として沖縄が加わり、調査対象人口母数が増えたわけであるが、対象人口の拡大比率よりも患者報告数は増加した。この理由は、年間を通じての前方視的調査の継続と、調査地域における本研究の認知度が高まったことにより、初年度よりも漏れなく患者が報告されるようになったためと考えられた。また、血液培養が奨励され、非髄膜炎(occult bacteremiaを含む)の報告数が著明に増加したことも一因であろう。

上記の報告数より、5歳未満人口における各疾患の罹患率を計算すると、表2のようになる。また、初年度はわが国の5歳未満人口の21.1%、次年度と最終年度は22.6%をカバーした調査であり、研究班での患者報告数から日本全国で毎年発症している小児期侵襲性感染症の患者数を推計すると表3のように算出された。

4. おわりに

Hib と肺炎球菌は、小児期における侵襲性感染症の起因菌として頻度が高い。細菌性髄膜炎はその代表的な疾患であり、現在国内においては毎年 Hib による髄膜炎が400数十例、肺炎球菌による髄膜炎が150例程度発症していると推計される。さらには、抗菌薬投与前の血液培養採取など病因診断に心がければ、髄膜炎以外に毎年、Hib では300例近く、肺炎球菌では1,000例以上の子どもたちが、これら細菌の脅威に曝されている。ワクチンの普及に努め、予防に努めることが何よりも大切である。

また本研究班では、報告された患者の予後調査、季節別の発生状況なども解析中である。最終年度の時点で Hib ワクチンの接種本数(推定)と1歳未満人口から計算すると、各地域の Hib ワクチンカバー率は2010年1月時点で5～10%という結果である。今後のワクチン普及による疫学状況の変化については継続して検討する予定である。

国立病院機構三重病院 神谷 齊 中野貴司

<特集関連情報>

「Hib (b型インフルエンザ菌) 感染症発生データベース」による Hib 感染症の動向

感染症発生動向調査 (以下, 発生動向調査) では, Hib 感染症そのものの発生動向は把握されておらず, 細菌性髄膜炎として, 全国約500カ所の基幹定点から報告されているのみである。届出票に起因菌の記載欄はあるが, 届出基準には含まれていない。2008年12月19日から, 国内でも Hib ワクチンが接種可能となり, Hib ワクチンの定期予防接種化に向けた検討をするためにもサーベイランスは重要である。そこで, 国内発生状況について, 発生動向調査では得られない詳細を把握するためにウェブ登録「Hib (b型インフルエンザ菌) 感染症発生データベース」<http://idsc.nih.gov.jp/disease/hib/hib-db.html> を実施している。2009年4月に小児科入院施設を有する全病院に依頼状を送付し, 2009年5月から稼働させた。

2009年5月~2010年1月までの間に103医療機関から200例が登録された。年齢は0歳~15歳までで(年齢不明1), 0歳が71人(36%), 1歳が61人(31%), 2歳が33人(17%), 3歳, 4歳がそれぞれ13人(6.5%), 5歳が4人(2%), 6歳, 9歳, 13歳, 15歳がそれぞれ1人であった。0歳の月齢は, 8カ月が12人, 7カ月が11人, 11カ月が10人であり, 7カ月以上が47人で66%を占めた。

報告された症例の診断名は, 髄膜炎が最も多く128人, 次いで菌血症77人, 敗血症26人, 肺炎20人, 急性喉頭蓋炎12人などであった。診断の組み合わせを表1に示した。髄膜炎単独が59人, 髄膜炎+菌血症が34人と最も多かった。

転帰は, 「入院後退院」(70%)が最も多く, 「現在も入院中」(18%)が次いで多かったが, 重度の後遺症, 死亡もみられ, これら重症例はいずれも髄膜炎の診断であった。聴覚障害が6人, 軽度の後遺症(脳波, CT, MRIなどの異常所見のみの場合)が22人, 中程

表1. 診断名 (n=200)

診断名	人数	%
髄膜炎/髄膜炎+菌血症/髄膜炎+敗血症/髄膜炎+硬膜下膿瘍/髄膜炎+菌血症+その他/髄膜炎+菌血症+硬膜下膿瘍/髄膜炎+菌血症+脳炎/髄膜炎+敗血症+その他/髄膜炎+水頭症+その他/髄膜炎+硬膜下膿瘍+敗血症/髄膜炎+脳炎/髄膜炎+菌血症+敗血症/髄膜炎+菌血症+水頭症/髄膜炎+菌血症+脳膿瘍+硬膜下膿瘍+敗血症+その他/髄膜炎+その他	126	63.0
菌血症/敗血症/菌血症+その他/菌血症+敗血症	26	13.0
肺炎/肺炎+菌血症/肺炎+その他	18	9.0
急性喉頭蓋炎/急性喉頭蓋炎+菌血症/急性喉頭蓋炎+敗血症	12	6.0
蜂窩織炎/蜂窩織炎+菌血症/蜂窩織炎+その他	6	3.0
関節炎/関節炎+菌血症	4	2.0
髄膜炎+肺炎+敗血症/髄膜炎+肺炎+菌血症	2	1.0
その他	6	3.0

表2. 薬剤使用状況 (n=200)

薬剤使用状況	人数	%
セフトリアキソン+メロペネム	32	16
パニペネム/ベタミプロン+セフトリアキソン	23	11.5
セフォタキシム+メロペネム	23	11.5
セフォタキシム	18	9
セフトリアキソン	16	8
セフトリアキソン+その他	8	4
パニペネム/ベタミプロン+セフォタキシム	7	3.5
パニペネム/ベタミプロン+セフトリアキソン+メロペネム	6	3
アンピシリン+セフォタキシム	6	3
アンピシリン	6	3
その他	55	9

度の後遺症(日常生活に支障ない程度)が3人, 重度の後遺症(発達・知能・運動障害など)が5人, 死亡が3人であり, 登録された患者の致死率は1.5%であった。データベースでは転帰についての修正を行うことができるようになってきている。しかしながら, 修正されていないものも多いと思われるので, 解釈には留意が必要である。

検査の実施状況は, 髄液細菌培養が200人中127人に実施され, 106人が陽性, 21人が陰性, 髄液迅速検査(塗抹)は98人に実施され, 75人が陽性, 23人が陰性であった。血液細菌培養は200人中160人に実施され, 143人が陽性, 17人が陰性であった。血中白血球数は175人に検査が実施され, 131人が増加, 12人が減少, 32人は正常であった。CRPは168人に検査が実施され, 163人が陽性, 5人が陰性であった。

薬剤の使用状況を表2に示した。薬剤の使用状況とその効果については, セフトリアキソンが100人と最も多く使用され, 有効と回答されたものが94人(94%), 無効回答は無かったが効果不明が6人であった。メロペネムは80人に使用され, 有効との回答が76人(95%), 無効は1人, 効果不明は3人であった。セフォタキシムは66人に使用され, 65人(98%)が有効, 1人が無効と回答した。パニペネム/ベタミプロンは44人に使用され, 39人(89%)が有効, 2人が無効, 3人が効果不明と回答した。アンピシリンは19人に使用され, 17人(89%)が有効, 1人が無効, 1人が効果不明であった。セフトラジジムは2人, ペニシリンは1人と使用数は少ないが, いずれも有効と回答された。バンコマイシンは1人に使用されていたが無効と回答された。ステロイド剤は, 109人に使用され, 有効と回答したものが83人(76%)であった。

髄膜炎, 脳炎, 脳膿瘍, 硬膜下膿瘍, 水頭症が診断名に含まれていた者の薬剤使用状況は, セフトリアキソン+メロペネムが31人で最も多く, 次いでセフォタキシム+メロペネムが22人, パニペネム/ベタミプロン+セフトリアキソンが22人で多かった。

これらの結果は, 発生動向調査では把握できないが, 臨床および公衆衛生従事者にとって有用な情報であると考えられた。これ以外にも, 登録された情報につい

て様々な角度から集計・解析し、情報を発信していきたいと考えている。今後も Hib データベースの認知度をあげて、登録件数を上げることに努めたい。データベースによる医師の自発的な登録の方法は、2008年1月に麻疹が全数報告になる前に、「麻疹発生データベース」として運用されていたものと同じである。このデータベースは、麻疹対策に有用であると判断され、発生動向調査における全数把握制度に継ぐ形となった。実態を正確に把握するため、さらに対策に役立てるためにも、登録報告数を増やしていくことが重要である。

国立感染症研究所感染症情報センター

大日康史 菅原民枝 多屋馨子 山本久美
佐藤 弘 安井良則 岡部信彦

<特集関連情報>

わが国における侵襲性感染症由来インフルエンザ菌の薬剤耐性化動向

背景

市中において発症する細菌性化膿性髄膜炎は、抗菌薬の発達した現在においても、重度の後遺症を残す例や、致命率の高い疾患のひとつである。これらの主要な起炎菌は、小児ではインフルエンザ菌が60%、肺炎球菌が30%、その他のB群レンサ球菌や黄色ブドウ球菌等である。しかも、インフルエンザ菌の98%は莢膜型b (Hib) であり、Hib コンジュゲートワクチンの接種で予防可能な疾患である。Hib はその他にも、肺炎、敗血症、化膿性関節炎、蜂窩織炎、急性咽喉頭蓋炎など多彩な侵襲性感染症を惹起するが、Hib に対する抗体を獲得していない4歳頃までの小児が多く罹患する疾患であることを特徴とし、成人のHib 疾患は極めてまれである。わが国では2000年以降、これら重症感染症の治療薬であったアンピシリン (ABPC) やセフトキシム (CTX) 等に耐性を示す菌が急速に増加し、治療上問題化している。ここでは、最近の耐性化状況について記す。

インフルエンザ菌のβ-ラクタム系薬耐性機構

インフルエンザ菌のβ-ラクタム系薬耐性化は、菌

図1. 化膿性髄膜炎由来インフルエンザ菌の経年的耐性化状況 (n = 1,248)

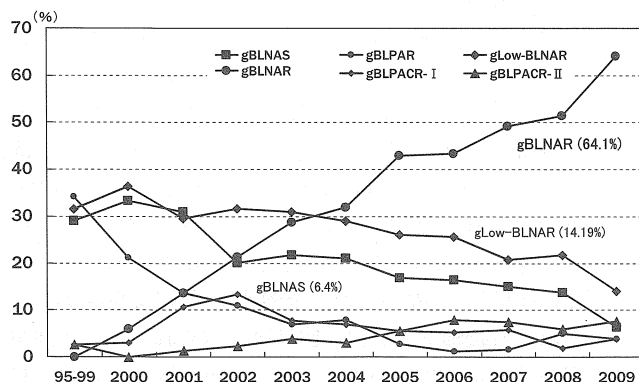
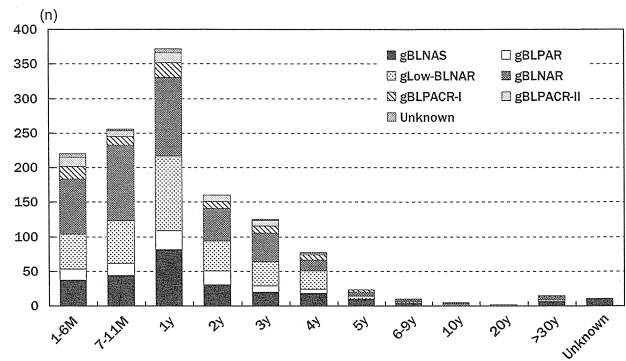


図2. インフルエンザ菌性髄膜炎例の年齢分布 (n = 1,276)



の分裂に関わる隔壁合成酵素 (penicillin-binding protein 3: PBP3) をコードする *ftsI* 遺伝子上に生じた変異に起因する。

感受性の低下に影響を与える遺伝子上の主な変異箇所は3カ所あり、最も重要なのは i) 385番目のセリンのスレオニンへの置換, ii) 526番目のアスパラギンのリジンへの置換, そして iii) 517番目のアルギニンのヒスチジンへの置換である。i) と ii), あるいは i) と iii) の置換を同時に有する株は、遺伝子学的にみた gBLNAR (β-lactamase-nonproducing ampicillin resistance), それぞれのアミノ酸置換を単独に有する株は gLow-BLNAR と呼ぶ。そのほかに、インフルエンザ菌ではβ-ラクタマーゼ産生株 (gBLPAR: β-lactamase-producing ampicillin resistance) が知られている。近年注目されているのは、β-ラクタマーゼを産生し、さらに PBP3 遺伝子変異も同時に持つ耐性菌である。この耐性菌は gBLPACR II (β-lactamase-producing amoxicillin/clavulanic acid resistance) と呼ばれる。

経年的耐性化状況

2000年以降の約10年間に、全国から「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班」へ送付を受けた髄膜炎由来のインフルエンザ菌について、その耐性化状況を上述した遺伝子レベルで解析した成績を図1に示す。総計1,248株が解析されている。驚くべきことに、gBLNAR は経年的に急速に増加し、2009年には60%を超えている。その他の gBLPACR II のような耐性型の菌も含めるとその割合は90%に達し、真の感性菌は10%程度に過ぎなくなっている。

図2には、それら髄膜炎例の年齢分布と耐性菌の内訳を示す。発症年齢は年々低年齢化しており、1歳未満が小児全体の38%、1歳が30%で、この両者で68%を占めている。分離菌株中に占める耐性菌の割合は、低年齢層でも gBLNAR の分離率の高いことが特徴である。

注射用抗菌薬の薬剤感受性

gBLNAR や gBLPACR II に使用可能な注射用抗菌薬は限られてきている。菌株の受領時に記載されている使用抗菌薬をみると、セフトリアキソン (CTRX)

とメロペネム (MEPM), あるいは CTX と MEPM の併用例が多い。分離された全 Hib 株に対するそれぞれの薬剤の MIC₉₀ は, ABPC が 8 μg/ml, CTRX が 0.25 μg/ml, CTX が 1 μg/ml, MEPM が 0.5 μg/ml, 肺炎球菌に抗菌力の優れたパニペネム (PAPM) のそれは 2 μg/ml である。原因菌が耐性の Hib であると判明した際に最も重視しなければならないのは, 見掛けの薬剤感受性の良否よりも, むしろ髄液への移行性に優れていること, 短時間殺菌性に優れていることの 2 点である。目下, 単剤で耐性菌に対するこれらの条件を完全に満足できる薬剤はないように思える。

まとめ

インフルエンザ菌によるさまざまな侵襲性重症感染症の原因菌は, Hib が圧倒的に多いこと, 1 歳以下の発症例が多くを占めること, さらにはそれらが治療用抗菌薬に耐性化していることを記した。治療に難渋する例や予後不良例も散見されることは, 生後早い時期からの Hib ワクチン定期接種が必要であることを示唆している。

北里大学北里生命科学研究所
病原微生物分子疫学研究室 生方公子

<特集関連情報>

Hib ワクチン被接種者の健康状況と副反応調査

1. 目的

2008 (平成20) 年12月19日, インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチン (アクトヒブ®) が発売された。需要が当初の予想に反して供給量を上回り, 現在計画販売されている。このワクチンは予防対象疾患の発症頻度の低さと, いったん発症した場合の重症性から, 広く免疫を行き渡らせるべく定期接種に採用されるべきである。諸外国ではその有効性と安全性に関して多数の報告があるが, わが国には無い。そこで, わが国の Hib ワクチン被接種者の健康状況と副反応状況を知ることが目的として全国調査を計画した。

2. 方法

無作為に選定した Hib ワクチン接種医療機関 (750) あてに研究目的と方法を示した趣意書を送付して協力を依頼した。文書で同意の得られた被接種者の保護者によって作成された健康状況と副反応を記した報告書は, いったん医療機関で一定数に達した時点で札幌市立大学に郵送してもらった。郵送書類は前述の保護者からの健康状況調査書, 医療機関ごとの通しナンバー付き一覧表, それぞれの接種日時, 医療機関からの重大副反応報告からなる。

(倫理面への配慮)

本研究は国立感染症研究所の倫理委員会で承認された。個人票は被接種者をイニシャル化し, 生年月日を含む個人情報は医療機関で切り離し保存され, 札幌市

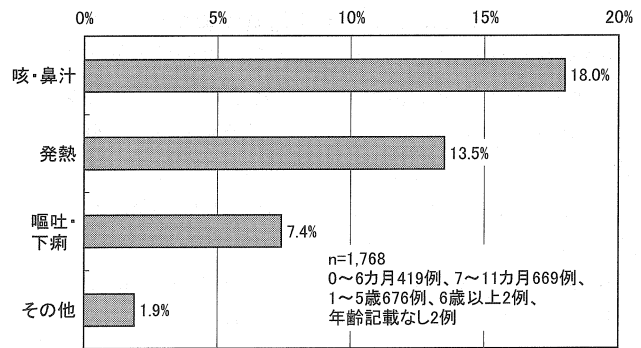
表1. 年齢別回数分布

		1 回目	2 回目	3 回目
0~6カ月	419	217	135	67
7~11カ月	669	200	267	202
1~5歳	676	645	29	2
6歳以上	2	2	0	0
記入なし	2	1	0	1
	1768	1065	431	272

表2. 同時接種 519 29.4%

		1 回目	2 回目	3 回目
3 種混合	497	218	155	124
MR	10	7	3	
麻しん	1		1	
水痘	2	2		
ムンプス	3	3		
日本脳炎	1	1		
記入なし	5	5		
	519	236	159	124

図1. 全身反応の出現頻度



立大学には知らされぬよう配慮した。

3. 結果

2009 (平成21) 年4月1日~2010 (平成22) 年2月9日までに報告された報告書は267施設1,768件であった。被接種者の性別では男934例 (53%), 女834例 (47%), 年齢分布は0~6カ月419例 (24%), 7~11カ月669例 (38%), 1~5歳676例 (38%), 6歳以上2例, 年齢記載なし2例であった。接種回数では1回目接種1,065例 (60%), 2回目接種431例 (24%), 3回目接種272例 (15%) であった (表1)。他のワクチンとの同時接種は519例 (29%) であり, うち DPT との同時接種が497例 (同時接種の96%), 次いで MR ワクチンの10例であった (表2)。

副反応は全身反応と局所反応に分類した。全身反応なしは1,269例 (72%), 反応ありでは咳・鼻汁320例 (18%), 発熱240例 (14%), 嘔吐・下痢131例 (7.4%), その他34例 (1.9%) であった (図1)。発熱をワクチン接種0~1日に限ってみると, 49例 (2.8%) であった。痙攣が4例にみられ (全例熱性痙攣と診断された), それぞれ接種5, 7, 11, 16日後にみられ, うち2例が突発性発疹と診断されていた。局所反応なしは1,184

図2. 局所反応の出現頻度

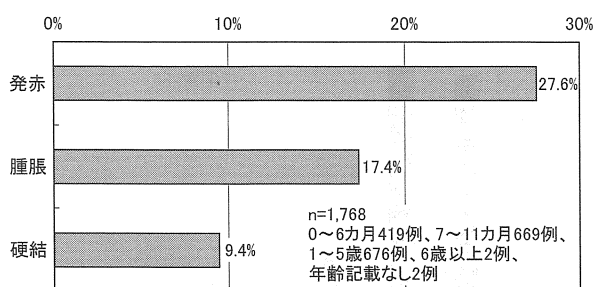
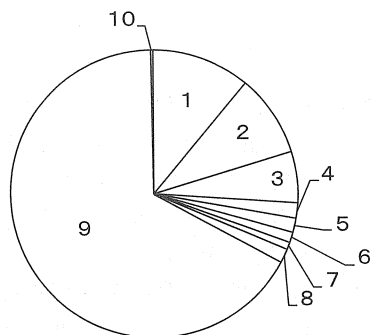


図3. 局所反応



局所反応	例数	割合 (%)
1 発赤	194	11.0%
2 発赤+腫脹	162	9.2%
3 発赤+腫脹+硬結	103	5.8%
4 腫脹	30	1.7%
5 発赤+硬結	29	1.6%
6 硬結	21	1.2%
7 腫脹+硬結	13	0.7%
8 有りて詳細不明	29	1.6%
9 局所反応なし	1,184	67.0%
10 未記入	3	0.2%

n=1,768
(0~6カ月419例、7~11カ月669例、1~5歳676例、
6歳以上2例、年齢記載なし2例)

例 (67%) で、反応ありでは、発赤488例 (28%)、腫脹308例 (17%)、硬結166例 (9.4%) であった (図2)。詳細を図3に示す。このうち直径11cm以上の発赤を認めた例が6例 (11~54cm) あった。

4. 考察

この Hib ワクチンの被接種者の健康状況調査は、接種医療機関が保護者に調査用紙を手渡して、接種日、性別、接種時年齢 (月齢)、気づかれた全身反応と局所反応を記載してもらったものである。また保護者からの報告がなかったものの接種医によって副反応であると考えられたものも別個報告をもらった。調査期間は接種日 (0日) ~27日までの4週間である。

接種時年齢は1歳未満が62%、接種回数は1回目が60%と最も多く、同時接種が29%で、うちDPTワクチンが最も多く96%を占めた。

全身反応なしが72%であったが、気道の炎症を思わせる咳・鼻汁が18%、発熱が14%、消化器症状の嘔吐・下痢が7.4%にみられた。しかし、発熱を通常の不活化ワクチンに伴う副反応とみなされる接種後0~1日に絞ってみると2.8%となり、みられた熱性痙攣4例

も接種5, 7, 11, 16日後であった。

局所反応なしが67%であり、発赤、腫脹、硬結が28%、17%、9.4%にみられた。年齢を考慮したより詳細な解析を現在行っている。

札幌市立大学客員教授 富樫武弘

<特集関連情報>

Hib ワクチンの開発の概略と品質管理

インフルエンザ菌 b 型莢膜株 (Hib) は、主として生後4カ月以降の乳児の髄膜炎の原因菌として恐れられており、それを防ぐため、海外では、Hib ワクチンが1980年代より数種類開発され実用化されてきた。Hib ワクチンの抗原は、菌の細胞表層に存在するポリリボシルリビトールリン酸 (PRP) と呼ばれる多糖体である。1985年頃に開発された初期の Hib ワクチンは PRP のみを成分とするポリサッカライドワクチンであり、生後24カ月以上の子供に接種が承認されたが、PRP のみでは免疫原性が弱く、ワクチン効果が弱かった。そこで、ワクチン効果を高めるために、キャリア蛋白との結合型ワクチン (conjugate vaccine) として引き続き改良が進められてきた。キャリア蛋白の例としては、破傷風毒素のトキソイド (T)、ジフテリア毒素のトキソイド (D)、ジフテリア毒素のアミノ酸の一部を置き換えて無毒化したジフテリア毒素 (CRM197)、B 群髄膜炎菌の外膜蛋白 (OMP) などがある。これらのキャリア蛋白と PRP を化学的に結合させることにより、PRP-T や、PRP-OMP などでは、ワクチン接種による PRP に対する抗体レベルの上昇効果を高めることに成功し、複数回の接種によるブースター効果も十分に得られ、最終的には、生後2カ月の乳児に接種しても必要な免疫効果が期待される結合型 Hib ワクチンとして実用化された。さらに、百日咳/ジフテリア/破傷風混合ワクチン (DPT) や B 型肝炎ワクチン、不活化ポリオワクチン (IPV) などと混合した各種の多価混合ワクチン (combination vaccine) が海外で開発、実用化されている。

インフルエンザ菌は、グラム陰性桿菌であり、細菌外膜に含まれる内毒素 (エンドトキシン) であるリポ多糖体を完全には除去できないという特長があり、この点が、同様のポリサッカライドワクチンである肺炎球菌ワクチンとの大きな相違点である。2008年の12月に、国内での販売が開始された Hib ワクチンについては、エンドトキシンの含量が極力低い値となるものが供給されている。さらに、現在、輸入されている Hib ワクチンは、破傷風トキソイドとの結合型ワクチン (PRP-T) であるが、同時期に接種される DPT ワクチンの破傷風トキソイド成分とともに、破傷風毒素に対する免疫効果が必要以上に増強されることで、何らかの副反応などが出現する可能性も懸念されており、

その点については、市販後の副反応調査などにより監視が適宜進められている。しかし、販売開始後1年以上が経過し、既に数十万人の乳児に接種が実施されたが、本ワクチンが原因と思われる重篤な副反応の発生は、幸いなことにこれまでには報告されていない。

輸入された Hib ワクチンについては、市販される前に、国立感染症研究所で、生物学的製剤基準や検定基準に則り、エンドトキシン試験や多糖含量試験などの必要な試験や検査が「国家検定」として実施され、「合格」の判定が得られたロットについて、順次、医療機関に供給されている。しかし、現在、承認済みの輸入 Hib ワクチン (PRP-T) は一社のみであり、生産設備の限界などにより、必要な量が十分供給されていないという問題については、2011年までには、解決される方向で製造業者の努力が続けられている。

国立感染症研究所細菌第二部 荒川宜親

<特集関連情報>

千葉県におけるインフルエンザ菌全身感染症の現況と Hib ワクチン接種状況

はじめに

2008年12月にインフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンが、日本においてもようやく接種可能となった。Hib ワクチン導入にあたり、千葉県における導入前後のインフルエンザ菌による髄膜炎および全身感染症の疾病動態と分離菌の血清型を検討し評価することは、ワクチン効果の正確な判定、定期接種化を含めた今後のワクチン行政にも重要であると考え、本調査を実施した。

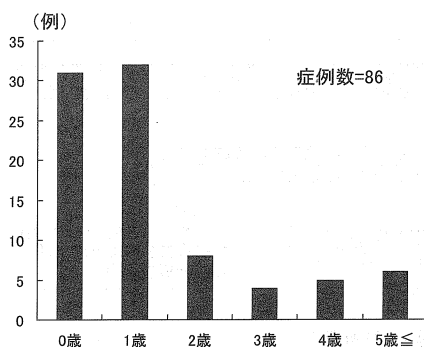
調査方法

千葉県内で小児の入院施設を有する施設を対象に、2007年1月～2009年12月の3年間に診断した血液、髄液などの無菌部位からインフルエンザ菌が分離された全身感染症症例の症例数、診断名等について、前方視的な報告書と半年ごとに実施した後方視的なアンケート調査をもとに集計した。分離されたインフルエンザ菌の血清型については、各病院検査室での検討結果、ならびに、国立感染症研究所へ菌株を送付し、検討した結果をもとに集計した。Hib ワクチン接種率に関しては、2008年12月19日発売以降、千葉県内医療機関へ配布された年齢別 Hib ワクチン数をもとに、推計を行った。なお、2009年4月1日現在、千葉県の総人口は6,239,145人、5歳未満人口は268,011人である。

表1. 千葉県インフルエンザ菌全身感染症 診断名・年次推移

	2007年	2008年	2009年
髄膜炎	11	23	18
喉頭蓋炎	3	0	1
蜂窩織炎	1	2	1
菌血症	2	5	3
肺炎	2	4	6
その他	0	4	3
合計	19	38	32
罹患率	7.1	14.2	11.9

図1. インフルエンザ菌全身感染症の発症年齢分布



口は6,239,145人、5歳未満人口は268,011人である。

調査結果

1. 調査回収率：調査回収率（報告書ないしはアンケート調査により、症例の有無の報告が得られた施設/千葉県内小児・新生児入院可能施設）は、2007年92%（52施設/56施設）、2008年88%（49施設/56施設）、2009年76%（44施設/58施設）であった。

2. インフルエンザ菌全身感染症症例数と診断名（表1）：千葉県在住者でインフルエンザ菌全身感染症により入院した症例の年次別罹患数、罹患率を示す。症例数は2007年19例、2008年38例、2009年32例、合計89例であった。千葉県5歳未満10万人当たりの罹患率は7.1、14.2、11.9と推移していた。疾患別では髄膜炎が52例と最も多く、全体の58%を占めていた。年次別にみると、髄膜炎症例数は、2007年11例、2008年23例、2009年18例となっていた。罹患年齢の明らかな86例の年齢分布を示す（図1）。0歳児が31例、1歳児が32例と最も多く、2歳未満の症例が全体の73%を占めていた。また、基礎疾患を有する者は、全体の13%（11例/86例）にすぎなかった。なお、2009年は、死亡例は認めなかったが、髄膜炎の2例が、後遺症として難聴を残していた。

3. 血清型：血清型はインフルエンザ菌株のうち、76例で実施されており、1例を除き、Hib（99%）であった。

4. Hib ワクチン接種率：症例ごと配布数から推計される千葉県の Hib ワクチン接種率は、10.8%であった。

考察

Hib ワクチン導入後の2009年においても、Hib 全身感染症の激減は認められなかった。インフルエンザ菌全身感染症の主体が Hib であることを考えると、これは、Hib ワクチンの供給不足により、ワクチン接種率が低かったことに原因があると考えられる。実際、配布数から推計される千葉県の Hib ワクチン接種率は、10.8%にとどまっていた。

おわりに

Hib ワクチン導入により、インフルエンザ菌全身感染症を減少させることができることは、海外での状況、

本邦における血清疫学的な調査から明らかであるが、そのためには、高い接種率の確保が必要不可欠である。
千葉大学医学部附属病院小児科 石和田稔彦

<特集関連情報>

鹿児島県における小児インフルエンザ菌髄膜炎の現状と Hib ワクチン安全性調査

1. はじめに

インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンの有効性を検証するには、導入前後の正確な疫学的調査が重要である。現在全国で行われている感染症発生動向調査では、細菌性髄膜炎は基幹定点からの報告であり、全数把握されていない。鹿児島県における小児細菌性髄膜炎の現状を明らかにするために、県内の小児科医の協力のもと全数調査を行った。また、ワクチンの普及には、有効性ととも有害事象についての情報も正確に提供してゆく必要がある。私たちは、鹿児島県の接種医の協力で Hib ワクチンの安全性に関する前方視的調査を進めており、その結果も紹介する。

2. 鹿児島県における小児インフルエンザ菌 (Hi) 髄膜炎の現状

2001～2006年は、小児科入院施設を有する18病院にアンケートを行い (回収率100%)、15歳未満の細菌性髄膜炎症例を後方視的に調査した。2007～2009年は、県小児科医メーリングリストを利用して、患者入院時にすぐに報告してもらう体制をとり、前方視的に症例を把握した。報告漏れを防ぐため、小児科入院施設のある県内18病院に対して、定期的に患者の有無を確認した。菌株は国立感染症研究所において、血清型や薬剤感受性等を解析した。本研究は、鹿児島大学大学院医歯学総合研究科疫学研究倫理委員会で承認され、2007年以後は厚生労働科学研究費補助金「ワクチンの有用性向上のためのエビデンスおよび方策に関する研究」(神谷齊班)の一部として行った。

全症例数は141人、そのうち Hi 髄膜炎症例数は80人 (57%) を占め、年平均8.9人であった。患者数の推移を図1に示す。2004年までは漸増傾向がみられ、その後は年10人前後で一定していた。Hib ワクチン接種が開始された2009年の症例数は11人と変化はなかつ

た。年齢中央値は12カ月、1歳未満が37例 (46%) を占め、全例5歳以下であった。2007～2009年3年間の5歳未満 Hi 髄膜炎症例数は年平均10人で、5歳未満人口10万人当たり罹患率は13.3であった (2008年における本県の5歳未満人口75,168人)。荚膜型別は、検討できた25株すべてが b 型であり、薬剤感受性は、69株中 BLNAR (β -ラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性株) が24株 (35%)、 β -ラクタマーゼ陽性株が4株 (5.7%) であった。Hi 髄膜炎の転帰は、後遺症や合併症をきたした症例が16例 (20%)、死亡は2例 (2.5%) であった。

1997～1998年に実施された6県の調査による Hi 髄膜炎罹患率は、5歳未満人口10万人当たり8.6と報告されている (加藤達夫他, 小児感染免疫 10: 209-214, 1998)。2007～2009年の1道9県における全数サーベイランスでは、他県では4.9～8.7の範囲であったのに対して、本県は13.3と高かった (同班会議2010年2月11日)。

3. Hib ワクチンの安全性に関する前方視的調査

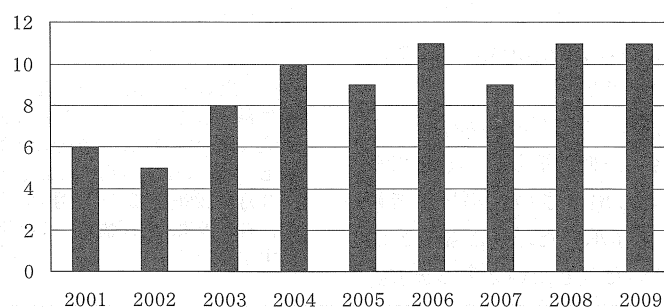
Hib ワクチンは、海外においてすでに安全性が示されているが、本邦では市販後調査以外の安全性調査はまだ報告されていない。県内の協力医療機関29施設において、被接種児の保護者に接種医師が調査内容を説明し、文書で同意の得られた者を対象とした。調査対象の健康被害項目を表1に示す。観察期間を2週間とし、接種医療機関は観察期間後に健康被害の有無を保護者に電話等で確認することとした。

対象接種例数は4,541。内訳は初回接種2,473, 2回

表1. 有害事象の割合と内訳 (n=4,541)

	例数	割合
有害事象なし	4,509	99.3%
有害事象あり	32	0.7%
アナフィラキシー	0	0%
脳炎・脳症	0	0%
けいれんなどの神経症状	1	0.02%
前記症状に伴う後遺症	0	0%
肘を超える局所の異常腫脹	3	0.07%
全身の発疹やじんましん	6	0.13%
39℃以上発熱(接種2日以内)	21	0.46%
その他入院を必要とする病気	1	0.02%

図1. 鹿児島県における小児インフルエンザ菌髄膜炎患者数の年次推移 (n=80)



目1,246, 3回目775, 4回目47。接種時の月齢中央値は8カ月(2カ月~74カ月), 男/女比1.03であった。同時接種1,910(42%)(DPT 38%)。有害事象は32例(0.7%)に見られ, 4,509例(99%)は異常を認めなかった。有害事象の頻度は前ページ表1のとおりであり, 全例後遺症なく軽快した。本研究では現在までのところ重篤な健康被害や後遺症をきたした症例は認められず, 安全に接種が進んでいる。

4. 接種率と今後の展望

鹿児島市は, 2008(平成20)年に宮崎市郡とともに全国にさきがけて Hib ワクチン費用の公費負担を決定し, 本県ではさらに伊佐市, 曾於市でも公的補助が行われている。鹿児島市における平成20年度新規対象者の公的補助利用率は60.4% [2009(平成21)年12月末現在の鹿児島市保健所提供データ]であり, 任意接種としては高い値を示しており, 公的補助があれば接種希望は多いことがうかがえる。残念ながらワクチンの供給不足のために, 平成21年度対象者では利用率19.3%にとどまっている。鹿児島県全体でのワクチン出荷数から推定した接種率は, 2010年1月現在で乳児35%, 5歳未満児で11%程度である。そのため全数調査では県全体での患者数の減少傾向はまだみられない。今後も, 正確な全数把握と原因菌の型別などのサーベイランスやワクチン安全性調査を継続しつつ, 接種率向上に努力したい。多くの市町村での費用の公的補助さらには早期の定期接種化が強く望まれる。

鹿児島大学病院小児科 西 順一郎 徳田浩一

<速報>

2009/10シーズン熊本県でのインフルエンザウイルス AH3 亜型の分離

熊本県では2010年3月に2009/10シーズン初めてインフルエンザウイルス AH3 亜型を4株検出した。

検体提供者は同じ保育園に通う3~5歳の園児であり, この中の一人の園児が1月にA型インフルエンザに感染しており, 今回も迅速診断キットでA型陽性であった。このため小児科病原体定点医が季節性インフルエンザを疑い, 当研究所に検査依頼があった。

検査材料(鼻腔ぬぐい液)は2月25日~3月1日にかけて5検体採取され, そのうちの4検体でリアルタイムPCR法およびコンベンショナルPCR法によりAH3亜型が確認された。

また, MDCK細胞によるウイルス分離を行ったところ, PCR法でAH3亜型陽性であった4検体中3検体からウイルスが分離された。このうちの2株でHA価が4HA以上になったため, 国立感染症研究所から配布された2009/10シーズンインフルエンザウイルス同定キットを用いてHI試験を実施した。その結果, 0.75%ヒトO型赤血球を使用した場合のHI価は, 2株とも抗A/Uruguay/716/2007(ホモ価1,280)に対して80, 抗A/California/7/2009pdm(同1,280)に対して<40, 抗A/Brisbane/59/2007(同320)に対して<10であった。当研究所で昨シーズン分離された21株のAH3亜型の2008/09シーズン抗A/Uruguay/716/2007血清に対するHI価はホモ価に対して最高で4倍の差であったが, 今シーズンの分離株は16倍の差

「病原微生物検出情報月報 (IASR)」全巻インターネット公開に伴う告知 (お願い)

IASR 掲載記事の著者各位

このたび, IASR 30周年を記念して, IASR 全巻をIASRホームページ(<http://idsc.nih.go.jp/iasr/index-j.html>)で公開するため, 1996(平成8)年度にHTML化され, 関係者に配布されたIASR Vol.1~Vol.17 CD-ROM版※の内容を掲載することになりました。

つきましては, これまでIASR ホームページに公開されていなかったIASR Vol.1~Vol.17に掲載された記事の著者の方々に, ご寄稿いただいた記事をインターネット公開する許諾または同意を頂戴いたしたく, ここにお願い申し上げる次第です。

この件に関しまして御了承いただけない場合, あるいは御不審の点がある場合は, 2010年5月15日までに下記IASR事務局までお申し出下さい。期日までに申し出のない場合には, 御了承いただいたものとし, インターネット公開させていただきたいと存じます。

著者の皆様の御理解と御協力をお願い申し上げます。また, 期限後であっても, お申し出があれば該当記事の公開中止も含めてご相談させていただく所存です。

IASR 編集委員長 岡部信彦

<連絡先>

〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1

国立感染症研究所 IASR 事務局

Tel: 03-5285-1204 Fax: 03-5285-1177

E-mail: iasr-c@nih.go.jp

※「病原微生物検出情報月報」累積版CD-ROMは平成8年度厚生科学研究費「新しい感染症情報システムの構築に関する研究」(主任研究者: 国立予防衛生研究所感染症疫学部長・井上 栄)により製作されました。月報 Vol.1~Vol.17(1980年3月~1996年12月, 通号No.1~No.202)に掲載された特集, 国内情報, 外国情報, その他の資料を抜粋収録したものです。

となっており、昨シーズンの株に比較すると抗原性がかなり変化しているようである。

定点医からの情報によれば、AH3 亜型が確認された地域での患者発生状況については、第10週の時点で流行が急速に拡大していることはないようだが、兄弟姉妹あるいは家族への感染を通して地域社会への拡大が懸念される場所である。

2010年に入り AH1pdm の流行は終息しつつあるが、今回熊本県で分離された AH3 亜型を含め、複数の都道府県で確認され始めている B 型については、今後も病原体サーベイランスを強化しながら監視していく必要があると考えられる。

熊本県保健環境科学研究所
西村浩一 清田直子 原田誠也
しまだ小児科 島田 康

<速報>

エンテロウイルス71型による手足口病の成人例——大阪府

大阪府では2010年に入ってからエンテロウイルス71型 (EV71) が検出されるようになり、無菌性髄膜炎を発症した4歳児の咽頭ぬぐい液および糞便から、また手足口病を発症した6歳児の咽頭ぬぐい液から EV71 が検出された。最近になり、成人の手足口病患者からのウイルス検出を行ったのでその経過を報告する。

患者は38歳の勤労女性で、夫、子供 (8歳と2歳) の4人家族である。2月23日、第二子の腕、臀部および大腿部に多数の小発疹が出現した。水疱も数個見られた。近医では感冒と診断された。25日には発疹がかさぶたとなり、その後消失した。25日、女性の手掌に1個の水疱が出現、口内炎も発症した。26日、手掌、足指、口内の水疱が増加した。27日、手掌の水疱は8個、口内の水疱は10個以上で、口内炎が悪化し、食物

の摂取が困難となった。翌日以降、3月2日まで流動食以外の摂取は不可能であった。3日より症状が改善し、普通食を再開した。7日には水疱が完全に消失した。

本女性患者の第2病日の口内水疱ぬぐい液および第二子の第5病日の糞便から RT-PCR により EV71 が検出された。ウイルス分離は継続して実施中である。第二子の症状は非定型的であり、臨床的には手足口病と診断されなかったが、同時期には第二子が通園する保育所で手足口病の流行がみられていた。また、検出された両ウイルスの VP4 領域 (207bp) の塩基配列が100%一致したことから、女性患者は第二子から二次的に感染したものと考えられた。両名ともに予後は良好で、髄膜炎症状などはみられなかった。

成人の手足口病はまれであるが、皮膚症状はより重症となることがあるとされており、今回の発症事例はその典型であると思われる。

大阪府立公衆衛生研究所 山崎謙治 中田恵子

<国内情報>

山形からアジアを監視 (サーベイランス) する——エンテロウイルス71型の分子疫学——

エンテロウイルス71型 (EV71) は、A 群エンテロウイルスに属し、コクサッキーウイルス A16 型、コクサッキーウイルス A10 型などとともに夏かぜの一つである手足口病の主たる病原である。教科書には、“全身症状は一般に軽く、発熱は40%程度、時に無菌性髄膜炎を合併”などと書かれているが、20世紀の終わりから、主にアジア地域で小児の重篤例、死亡例が多数報告されるようになった^{1,2)}。

山形県では、急性気道感染症 (手足口病患者を含む) から4~6種類の細胞を用いてウイルスを分離、保存、一部のウイルスについて疫学研究を行ってきた³⁾。ま

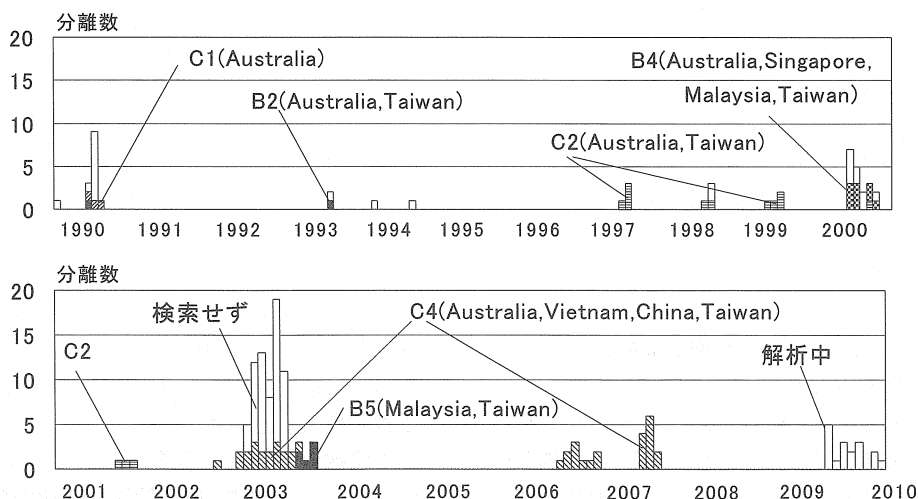


図. 山形におけるエンテロウイルス71型の月別・遺伝子型別分離数、および各遺伝子型の報告国 (文献2、4をもとに改変、作図)

た、国立仙台病院（現仙台医療センター）ウイルスセンターでは、1980年代から山形市内の患者検体からウイルスを分離、保存していた。

アジア地域における EV71 による小児の重症例が多発したことを受け、アジア人として、我々にも何か貢献できないかと考えた。ワクチン製造、抗ウイルス薬の開発は不可能である。山形にあるのは、長年保存蓄積された EV71 臨床分離株であり、必然的に疫学研究を実施することとなった。

1990～2007年までの154株の EV71 臨床分離株（仙台医療センター・西村秀一博士から分与を受けた1990～1997年の9株を含む）のうち、76株について、血清型の決定に参与し、ワクチン開発研究のターゲットとされている VP1 の全塩基配列を決定した²⁾。

結果、現在 A, B0～5, C1～5 の12遺伝子型が報告されている⁴⁾が、1990～2007年の山形では B2, B4, B5, C1, C2, C4 の6つの遺伝子型が入れ替わりながら病気をおこしていた実態が明らかになった（前ページ図）。株数が多い1997年以降を見ると、クラスター C（遺伝子型 C2, C4）が変異しながら5年の長期にわたり観察され続けたのに対し、クラスター B（B4, B5）は短期間のみ出現した。2003年9月には C4 から B5 に切り替わり、B5 が外部から山形に侵入したことが示唆された。経験的に、“クラスター B に比べ、クラスター C のウイルス株は中和されにくい（難中和である）”，という仮説をもっていたが、モルモットで作製した免疫血清による実験で確かめられた²⁾。重症化と遺伝子型の関連性にはまだ結論がでていないが、クラスター B と C でこうした違いがあるという結果は、EV71 の病原性を論じる上で重要な観察ではないかと考えている。

クラスター間で微妙な違いがあるとはいえ、遺伝子型が異なっても抗原性が大きく変化するわけではない。実際、マウスの実験で、B4 の VP1 部位をもとに作製した合成ペプチドで産生された中和抗体が B2, B5, C2, C4 の山形株に対し重症化阻止効果があることが確かめられている⁵⁾。我々もヒト中和抗体が7種類の遺伝子型の EV71 を中和していることを確認している²⁾。これらのことから、我々は、EV71 ワクチン戦略としては、麻しんの場合と同様、中和抗体を効率良く産生しうるワクチンを開発できれば、遺伝子型が変わっても一定の効果を期待できるという考え方を提示することができた²⁾。良いワクチンが開発されることを期待したい。

山形で観察した遺伝子型は、時期が前後することはあれ、環太平洋諸国からも報告されている（前ページ図）。この事実は、人の行き来とともに、EV71 が広くこの地域を循環していることを意味している。国際化の時代、山形という日本のローカルな一地域での観察が、概ねアジア地域の EV71 の動きを反映しているのである。このことは、新型インフルエンザのみならず、

私たちに病気をおこしうる多くの病原体が常に外国と日本の間を行き来していることを示唆している。

我々は、ウイルスを分離、保存、解析することなしには中長期的なウイルス感染症対策はありえない、という仮説をもって、引き続き山形からサーベイランスを続けていこうと思っている。

文献

- 1) IASR 25: 228-229, 2004
- 2) Mizuta K, *et al.*, Vaccine 27: 3153-3158, 2009
- 3) Mizuta K, *et al.*, Jpn J Infect Dis 61: 196-201, 2008
- 4) Van der Sande S, *et al.*, J Clin Microbiol 47: 2826-2833, 2009
- 5) Foo DGW, *et al.*, Microbes Infect 9: 1299-1306, 2007

山形県衛生研究所

水田克巳 青木洋子 池田辰也
安孫子千恵子 阿彦忠之

<国内情報>

市内の保育施設で見られた *Salmonella* Poona 散発事例について——浜松市

はじめに：*Salmonella* Poona は、リクガメやイグアナなどの爬虫類から高率に検出され、ペット用カメに由来するサルモネラ症（turtle-associated salmonellosis, 以下 TAS）の原因菌として、しばしば幼児に重篤な症状を示すことが知られている。このたび浜松市内の複数の保育施設で同菌による散発感染事例を経験したので、その概要を報告する。

事件の概要：2009年6月30日、浜松市内の病院より院内の A 保育園に通う園児 3 名が下痢症状を訴え、検査の結果、サルモネラ属菌が検出されたとの連絡があった。浜松市保健所による調査の結果、検出されているサルモネラ菌はすべて O13 群であり、A 保育園に昼食を納入している給食施設が同様に引きのある他の保育園等 2 施設でもサルモネラ O13 群が検出されている患者がいることから、当初食中毒を疑い、給食施設の調査および食品・施設ふきとり等についてのサルモネラ属菌検査を実施したが、すべて陰性であった。その後、A 保育園ではリクガメを飼育していることが判明し、TAS を疑い、飼育ガメのふきとり検体等が搬入されたが、いずれからもサルモネラ属菌は検出されなかった。その後、A 保育園とまったく接触のない保育施設からも、サルモネラ O13 群が検出された患者の発生があった。

細菌検査：病院から搬入されたサルモネラ O13 群菌株 9 名分10検体、患者同居家族便24検体、給食施設における食品24検体、施設ふきとり19検体、従業員便17検体および厨房排水1検体、A 保育園飼育カメのふ

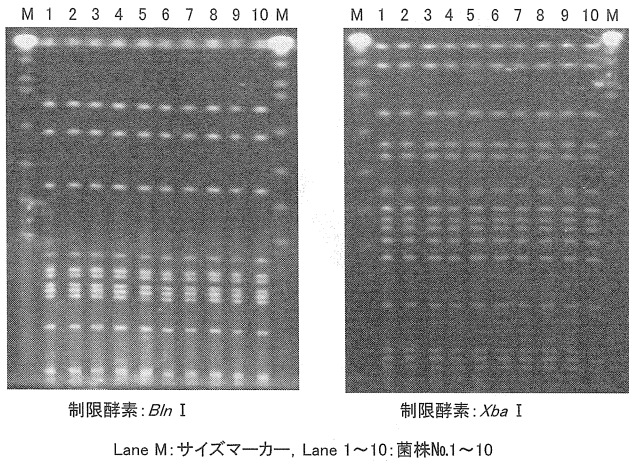


図. *Salmonella* PoonaのPFGE 泳動像

きとり 2 検体, 飼育水槽内敷材 1 検体, カメの餌 1 検体および水槽洗浄水 1 検体, 計100検体について, サルモネラ属菌の検出・同定を行った。

薬剤感受性試験およびパルスフィールド・ゲル電気泳動 (PFGE) : 検出された菌株は, アンピシリン等12薬剤についての感受性試験, および制限酵素 *BlnI* および *XbaI* を用いた PFGE を実施した。

成績 : 搬入された検体のうち, 菌株以外の検体からはサルモネラ属菌は検出されなかった。菌株10株は, 生化学的性状からサルモネラ属菌であることが確認されたが, 血清型はすべて [O13; z; 1,6] であったため, 国立感染症研究所に血清型別を依頼したところ, すべて *Salmonella* Poona であった。これら10株について薬剤感受性試験を行ったところ, すべての株で薬剤感受性が一致し, テトラサイクリンおよびエリスロマイシンに対し耐性, ストレプトマイシンに対し中間, アンピシリン, カナマイシン, ゲンタマイシン, クロラムフェニコール, ナリジクス酸, ホスホマイシン, シプロフロキサシン, ST 合剤およびセフトキシムに対しては感受性であった。また, 制限酵素 *BlnI* および *XbaI* を用いた PFGE では, 両制限酵素ともすべ

での株の泳動パターンが一致した (図)。

考察 : 近年, ペットブームの加熱により, 世界各地からさまざまな野生動物が国内に輸入され, 家庭内で安易に飼育される傾向がある。なかでもカメは, 飼育が容易で性格がおとなしいこともあり, 幼児がいる家庭でも飼育されることが多い。財務省貿易統計によると, カメ類は年間約40万頭が輸入されており, そのほとんどが米国産である¹⁾。一方で, これらペット用爬虫類はサルモネラ属菌を高率に保菌していることが知られており, 2006~2008年度厚生労働科学研究事業において, 市販のミシシippアカミミガメ (通称ミドリガメ) のサルモネラ保菌調査を実施した結果, 全個体の83%からサルモネラ属菌が検出されている²⁾。また, 日本のカメ類の最大輸入国である米国では, 1970年代の初めに小さなペット用カメが子供のサルモネラ感染症の主たる感染源となったことから, 1975年には甲羅長4インチ (約10cm) 未満のカメの米国内での販売を法律で禁止している。以上のことから, 輸入されたカメをはじめとする爬虫類からサルモネラ属菌に感染する危険性はかなり高いと思われる。事実, ミドリガメやイグアナが感染源となった小児重症サルモネラ症の国内発症事例が報告されている^{3,4)}。

今回の浜松市における事例では, 当初市内 A 保育園の園児のみの集団発生と思われたが, ほぼ同時期に他の3施設からも4名の患者が報告され, 計9名の散発事例となった。A 保育園では種類は特定できなかったがリクガメを飼育しており, 感染源としてこのカメが疑われたが, カメ周辺から *S. Poona* は検出されなかった。また, 近くの公園で園外保育を行っていたが, 感染源の特定には至らなかった。さらに, 当該菌が検出された他の保育施設についても, A 保育園とは接触がなく, 感染源は不明であった。しかし, 患者個々の家庭におけるペットの飼育状況等の調査は行っておらず, 当該菌が爬虫類から検出されることが多いことから, TAS 等の爬虫類由来サルモネラ症は否定できなかつ

表. 検出された *Salmonella* Poona と患者情報

菌株No.	由来	年齢	性別	通園施設	発症日	症状	転帰	備考
1	血液	3	男	A保育園 K組	2009/6/21	37.6~39°Cの発熱、下痢	回復	入院
2	便					(No.1と同一患者)		
3	血液	1	女	A保育園 U組	2009/6/16	40°Cの発熱	回復	入院
4	便	8ヶ月	女	W保育園	2009/6/25	熱性痙攣、39.8°Cの発熱	回復	入院
5	便	2	男	A保育園 K組	2009/6/19	腹痛、下痢 6/26~発熱	回復	
6	血液	1	女	A保育園 U組	2009/6/30	38°Cの発熱	回復	入院
7	便	3	女	B幼稚園	2009/6/27	39°Cの発熱、下痢	回復	
8	便	2	女	A保育園 K組	2009/6/30	発熱	回復	入院
9	便	1	男	E保育園	2009/6/22	発熱、下痢	回復	
10	便	2	男	E保育園	2009/6/27	7/1まで下痢症状	回復	7/9の検便から検出

た。また、検出された菌の生化学的・遺伝学的性状が一致したことから、感染源も同一である可能性も疑われた。

患者はすべて8カ月～3歳の幼児で、うち3名は血液から *S. Poona* が検出され、また他の1名は39.8°Cの発熱から熱性痙攣を呈し、救急搬送されるなど重篤な症状となる患者が多く（前ページ表）、改めて小児におけるサルモネラ感染症の危険性を認識させられた。このことから、カメ等爬虫類の飼育に関するさらなる注意喚起が必要であると思われた。

また、今回検出された *S. Poona* は、2006年新潟県において発生した感染事例⁵⁾から検出された当該菌と比較して、テトラサイクリン、エリスロマイシンおよびストレプトマイシンに耐性が認められた。したがって、今後検出される当該菌における多剤耐性化にも注意していく必要性を感じた。

文献

- 1) 財務省貿易統計，動物種別輸入状況，2006-2009
- 2) 黒木俊郎，他，IASR 30: 212-213, 2009
- 3) 船越康智，他，IASR 27: 71-72, 2006
- 4) 依田清江，他，IASR 26: 344-345, 2005
- 5) 西脇京子，他，IASR 27: 203-204, 2006

浜松市保健環境研究所

土屋祐司 秦 なな 加藤和子 山本安子
小泉偉左夫 白畑裕正

<国内情報>

ベトナムで感染した類鼻疽の1例

類鼻疽（メリオイドーシス，meliodosis）は、グラム陰性桿菌である *Burkholderia pseudomallei* による人獣共通感染症で、東南アジア、北部オーストラリアなどの熱帯、亜熱帯地域に多く発生する風土病である。本邦では国内発生例はないが、現在までに輸入感染症として8例の報告がある。今回我々は、ベトナムからの帰国後、皮膚、肺、脾、腎、骨髄の多臓器に病変を認めた類鼻疽の1例を経験したので報告する。

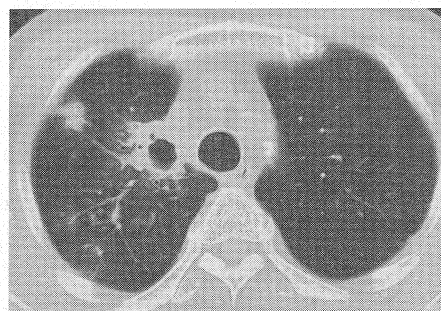
症例：69歳，男性

主訴：発熱

既往歴：50歳 糖尿病（経口糖尿病薬内服中）、急性心筋梗塞

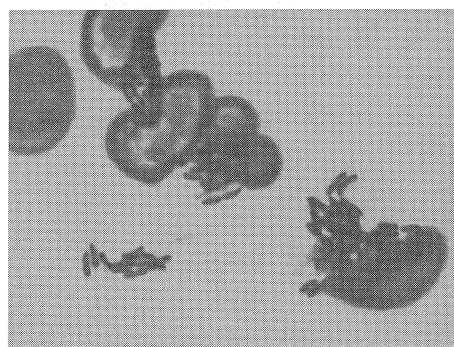
現病歴：約20年前より仕事のためベトナムへの渡航を繰り返していた。2009年8月に約3週間ベトナムに滞在し、帰国した直後より39°C台の発熱を認めた。糖尿病で通院中の近医を受診し、胸部X線写真、CT（図1）にて右上葉に空洞を伴う浸潤影を認め、肺炎と診断された。1カ月間 levofloxacin 500mg/日を投与され肺炎は改善した。その後も微熱が続き、12月下旬より左腰部の皮下に増大傾向のある柔らかい腫瘍を自覚していた。2010年1月中旬より再度39°C台の発

図1. 胸部CT（2009年9月）



右上葉に空洞形成を伴う浸潤影および気道散布性の小粒状影を認める

図2. 血液培養グラム染色



両極染色を示すグラム陰性桿菌を認める

熱を認め当科に紹介入院となった。

入院時身体所見：意識清明，体温39.0°C，血圧124/64mmHg，脈拍 110回/分，SpO₂ 99%（室内気），右前胸部で coarse crackles を聴取，心音純。腹部に異常所見なし。左腰部に約10cmの皮下膿瘍を認める。右足関節に発赤，熱感，圧痛を伴う腫脹を認める。

入院時血液検査：WBC 7,700/ μ l，RBC 409万/ μ l，Hb 11.9 g/dl，Plt 5.3万/ μ l，TP 7.4 g/dl，Alb 2.9 g/dl，BUN 19.5 mg/dl，Cre 1.0 mg/dl，Na 123 mEq/l，K 4.8 mEq/l，GOT 106 IU/l，GPT 52 IU/l，LDH 244 IU/l，ALP 1,213 IU/l， γ GTP 269 IU/l，Glu 264 mg/dl，CRP 22.0 mg/dl，HbA1c 10.5%，PT 16.6秒，APTT 60.0秒，FDP 25.2 μ g/ml。

胸腹部造影 CT：両側肺野末梢に径2.5cm大までの結節性浸潤影を数個認める。軽度脾腫あり。脾臓，両側腎に造影効果のない低吸収域が多発。

足関節 MRI：右脛骨骨幹から遠位骨幹端に T1 強調画像で低信号，T2 強調画像で高信号を呈する異常域が多発。

臨床経過：前述した血液検査および画像所見より皮下膿瘍，敗血症性肺塞栓，脾膿瘍，腎膿瘍，骨髄炎および敗血症，DIC 診断し，直ちに meropenem 1.5g/日，gentamicin 240mg/日，clindamycin 1,200mg/日，メシル酸ナファモスタット 200mg/日，免疫グロブリン 5,000mg/日の投与を開始した。入院時に施行した左腰部皮下膿瘍の切開ドレナージにて採取した膿，および血液培養の塗抹標本にて両極染色を示すグラム陰性桿菌を認め（図2），菌の生化学的性質から *B.*

pseudomallei が強く疑われたため、国立感染症研究所へ検体を送付した。同・細菌第二部における検査で、核酸検出法 (LAMP 法) 陽性、培養法によるコロニーの確認、アラビノース分解能 (－) であったことから、*B. pseudomallei* と同定した。参考情報として、*B. pseudomallei* に対するモノクローナル抗体凝集反応は陽性であった。

薬剤感受性検査にて多剤耐性を示したが、meropenem には感受性があったため、抗菌薬は同薬剤を 2.0g/日に増量し、その他は終了した。解熱するまでに約 1 週間を要したが、敗血症性ショックには至ることなく経過している。現在第 31 病日で血液検査上炎症反応の改善は続いているが、画像上脾膿瘍、右脛骨骨髓炎は改善に乏しく、長期の抗菌薬継続投与を予定している。

考察：類鼻疽は *B. pseudomallei* による人獣共通感染症である。本菌は主に北緯 20 度から南緯 20 度の熱帯、亜熱帯地域の土壌や田圃等の水の流れがよどんだところなどから検出され、日本では確認されていない。類鼻疽は東南アジア (特にタイ東北部) や北部オーストラリアに多いが、中国南部やインド、パプアニューギニア、ニューカレドニアなどでの報告例もあり、海外渡航歴がある場合には留意する必要がある。感染経路としては経皮感染、経気道的感染、経口感染があり、損傷皮膚からの経皮感染が最も多いとされている。基礎疾患として特に糖尿病が多く、約半数に上る。重症化することも多く、皮膚などの局所感染巣から菌血症を生じ、血行性に肺炎や肝臓、脾臓、腎臓、前立腺などの全身臓器に膿瘍を形成、骨髓炎や関節炎を生じる症例もある。敗血症性ショックを伴う場合には致死率も高い。

診断は培養による分離・同定が基本だが、グラム染色にて両極染色性を示すこと、また、コロニーの特徴として培養数日後に多数の放射状の皺を生じることが診断の参考になる。

本菌はペニシリン、第 1・2 世代セフェム、アミノグリコシドなど種々の抗菌薬に耐性を示し、さらにマクロファージ内などで何年間も生存可能な強毒性の細胞内寄生菌であるため、治療後の再燃、再発が多い。初期治療としては現在、ceftazidime ± trimethoprim-sulfamethoxazole、あるいは meropenem, imipenem の投与が基本で、軽症の場合でも最低 2 週間の投与が推奨されている。

再燃、再発を予防するために初期治療後には 3～6 カ月ほどの維持治療を行うことが重要であり、trimethoprim-sulfamethoxazole を中心とした治療が行われているが、コンプライアンスの悪い症例では特に再発が多い。

日本国内においても東南アジア方面などへの海外渡航者、あるいは海外からの移住者などが近年増加しており、本疾患の存在を念頭において診療を行うことが

重要である。

平塚共済病院呼吸器科 倉田季代子

<国内情報>

セフトリアキソン高度耐性淋菌分離例

近年、淋菌の薬剤耐性化が高度化しており治療剤選択の幅が制限されてきている。世界に先駆け、日本において 1990 年代末に経口第 3 世代セファロスポリン剤 (セフェキシム) 耐性淋菌が出現し、2000 年以降、国内各地でその分離頻度が高まった。その結果、セフェキシムをはじめとする経口セファロスポリン剤は淋菌感染症治療に用いることが推奨されない状況となった。淋菌感染症治療に頻用されたフルオロキノロン剤に関しては、既に分離株の 80% 以上が耐性であり、治療効果は期待できない。日本性感染症学会の治療ガイドラインでは、第 3 世代セファロスポリン注射剤であるセフトリアキソンあるいはセフジジム、ならびにスペクチノマイシンの単回投与が推奨されている¹⁾。

セフトリアキソンは世界的にも淋菌感染症治療の第一選択剤であり、治療効果が期待できるその他の薬剤はスペクチノマイシン、アジスロマイシンに限られている。しかしながら、スペクチノマイシンに関しては、過去において使用頻度の上昇で速やかにスペクチノマイシン耐性菌が出現した²⁾。また、英国ではアジスロマイシン耐性株の分離頻度が上昇してきており、高度耐性株の分離も認められる^{3, 4)}。これらの事実から、セフトリアキソン耐性淋菌の出現と拡散は淋菌感染症治療を極めて困難にすることが危惧されており、淋菌感染症に対する公衆衛生行政の大きな変換が求められる可能性がある。本稿では、性風俗従事者の定期検診において、咽頭検体から分離されたセフトリアキソン耐性淋菌について報告する。

2009 年 1 月 30 日、京都市において 31 歳性風俗従事女性が性感染症定期検診を受診した。咽頭検体を用いた核酸検査 Strand Displacement Amplification, SDA 法にて淋菌陽性の結果をうけ、2 月 12 日再度受診。咽頭検体からの淋菌分離を試みると同時に、日本性感染症学会で推奨される推奨プロトコールに従って、セフトリアキソン 1g 静注にて治療をうけた。2 月 27 日咽頭淋菌検査を SDA 法にて施行したが再度陽性であった。3 月 13 日、セフトリアキソン 1g 静注治療をうけた。4 月および 5 月の検診においては、咽頭淋菌陰性の結果であった。

2 月 12 日に得た咽頭検体からの分離株 (以下、H041 株) は同定検査キット (Nissui Rapid ID20 HN) を用いて β -lactam 分解酵素非産生性淋菌と同定された。薬剤感受性試験は、寒天希釈法によって最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。その結果、H041 株はペニシリン (4 μ g/ml)、セフェキシム (8 μ g/ml)、セフ

トリアキソン (8 $\mu\text{g}/\text{ml}$), レボフロキサシン (16 $\mu\text{g}/\text{ml}$) に対して耐性, スペクチノマイシン (16 $\mu\text{g}/\text{ml}$) に対して感受性, アジスロマイシン (0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) に対しては低感受性であった。

H041株の第3世代セファロスポリン剤であるセフェキシムおよびセフトリアキソンに対するMICは8.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ および2.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり, これまでの報告と比較していずれも著しい高値 (8倍あるいは4倍) を示した。

淋菌の7つの必須遺伝子の塩基配列多型性を利用した分子タイピング法, Multilocus Sequence Typing (MLST) により, セフトリアキソン耐性淋菌 H041株はST7363型に属することが明らかにされた。ST7363型は1990年代後半以降, 国内各地で広がったセフェキシム耐性淋菌の多くが示す配列型である⁵⁾。このことは, セフェキシム耐性淋菌が新たな耐性遺伝子を獲得し, セフトリアキソンに耐性化した可能性が示唆された。

H041株が分離されたクリニックにおける, 性風俗従事者検診を中心とした淋菌分離検査により, 2008年12月20日~2009年4月1日までの間に40株の淋菌が分離された。しかし, H041株以外のセフトリアキソン耐性淋菌は見いだされなかった。加えて, 現時点まではセフトリアキソン治療抵抗性の淋菌の拡散を示す結果は得られていない。そのため, 現状においては淋菌感染症治療ガイドラインに従った治療が適切であると考えられる。

しかしながら, セフトリアキソン治療抵抗性の淋菌感染症が既に広がりつつある可能性は否定できない。京都における薬剤耐性淋菌の強化サーベイランスを実施し, セフトリアキソン耐性淋菌の拡散の有無を詳細に検討することが必要とされる。適切な抗菌薬治療を徹底するためにも, 淋菌の分離同定/薬剤感受性試験の実施が重要になってきた。さらに, WHOの推奨する薬剤耐性淋菌ナショナルサーベイランスを実施する必要性が一段と高まったと考えられる。

参考文献

- 1) 性感染症 診断・治療 ガイドライン 2008, 日本感染症学会誌 19 (1), Suppl
- 2) MMWR 32: 51-52, 1983
- 3) Palmer HM, *et al.*, J Antimicrob Chemother 62: 490-494, 2008
- 4) Chisholm SA, *et al.*, J Antimicrob Chemother 64: 353-358, 2009
- 5) Ohnishi M, *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 54: 1060-1067, 2010

保科医院 保科真二

京都府立大学大学院女性生涯医科学

岩破一博 北脇 城

三菱化学メディエンス 雑賀 威

国立感染症研究所細菌第一部 大西 真

<国内情報>

イヌ・ネコの咬傷感染による *Capnocytophaga canimorsus* 敗血症の4症例

Capnocytophaga canimorsus はイヌやネコの口腔内常在菌であるが, 稀に咬傷による敗血症例が報告されている。我々は2007年10月からの10カ月間に *C. canimorsus* による敗血症を4例経験したので報告する。

症例1: 59歳, 女性

主訴: 腹痛, 頭痛

既往歴: SLE

現病歴: 2007年10月7日飼い猫に右前腕, 左下腿部を引っ搔かれ受傷するが放置していた。10日朝より嘔吐, 腹痛, 下痢が出現し, 同日夕刻には全身ショック状態で当院に救急搬送された。救急受診時の検査はWBC $7.6 \times 10^3/\mu\text{l}$, CRP 16.5mg/dl, Plt $6.2 \times 10^4/\mu\text{l}$, Ddimer 4.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と炎症反応とDICを認めた。抗菌薬はmeropenem (MEPM) 0.5gが投与されたが, 状態の改善はみられず, 翌朝死亡した。

症例2: 70歳, 男性

主訴: 左手背部発赤・腫脹, 発熱

既往歴: 胃癌

現病歴: 2008年7月13日飼い犬に左手を咬まれ受傷するが放置していた。15日昼頃より発赤・腫脹が出現し, 同日夕刻には38°C台の発熱が出現したため, 当院救急外来受診をした。受診時の検査はWBC $11.7 \times 10^3/\mu\text{l}$, CRP 0.7mg/dl, Plt $15.5 \times 10^4/\mu\text{l}$, Ddimer 0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で, 全身状態良好なため sulbactam/ampicillin (S/A) 3gが投与され帰宅した。翌朝当院形成外科を受診し, sultamicillin (SBTPC) が処方された。21日の受診時には発赤・腫脹も消失し, 軽快した。

症例3: 70歳, 男性

主訴: 敗血症性ショック

既往歴: 前立腺肥大症, 高血圧

現病歴: 2008年7月14日のら猫に右前腕を引っ搔かれ受傷するが放置していた。16日より39°C台の発熱が持続し翌日未明には大量の下痢が出現したため, 近医を受診したがショック状態となり他院へ搬送となった。搬送先の病院でSeptic Shockと診断されカテコラミン, 抗菌薬治療するが血圧不安定で当院救急外来転送となった。救急受診時の検査はWBC $0.4 \times 10^3/\mu\text{l}$, CRP 9.7mg/dl, Plt $4.8 \times 10^4/\mu\text{l}$, Ddimer 14.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で, MEPM 2g, ciprofloxacin (CPF) 300mgが投与されたが, 状態が不安定なまま改善せず, 翌朝死亡した。

症例4: 71歳, 男性

主訴: 腹痛

既往歴: C型肝炎

現病歴: 2008年7月18日飼い猫に右手を咬まれ受傷するが放置していた。24日より腹痛が出現し, 他院

で便秘と診断されるが腹痛持続のため当院救急外来受診した。救急受診時の検査は WBC $11.0 \times 10^3 / \mu\text{l}$, CRP 17.5mg/dl, Plt $0.4 \times 10^4 / \mu\text{l}$, Ddimer 14.2 $\mu\text{g} / \text{ml}$ と炎症反応と DIC を認め、ショック状態で急性腹症を疑い緊急手術となったが病変は見当たらなかった。抗菌薬は MEPM 1g が投与され、意識障害、多臓器不全、DIC の治療を継続するも不安定な状態が続いたが、2008年10月15日に軽快退院となった。

細菌学的検査：いずれの症例も来院時に血液培養が実施された。好気ボトルは BACT/ALERT FA, 嫌気ボトルは BACT/ALERT FN (シスメックス) を使用した。すでに抗菌薬が投与されていた 1 症例を除き、両ボトルとも 2 日目に陽性化し、培養液のグラム染色で、糸状のグラム陰性桿菌が確認された。分離培養はヒツジ血液寒天培地、チョコレート寒天培地 (日本 BD) を用いて 37°C , 5% CO_2 環境下で行った。2 日目にカタラーゼ陽性、オキシダーゼ陽性の微小集落を認め、4～5 日目にはスムーズな凸型集落となり、一部で辺縁が不規則で培地表面上に広がった集落も確認された。分離菌は ID testHN-20 (日水製薬) で *C. canimorsus* (プロファイル No. 301001, 同定確率 100%) と同定され、岐阜大学 (大学院医学系研究科・大楠清文先生) において 16S rRNA 遺伝子塩基配列の系統解析により *C. canimorsus* と確認された。薬剤感受性試験はセンシディスク (日本 BD) を用い、チョコレート寒天培地で 37°C , 4 日間 CO_2 培養を行った。判定は便宜的に CLSI M100-S18 の *Haemophilus* 属の基準に準じて行った結果、3 株ともペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系、フルオロキノロン系抗菌薬には感性であったが、アミノグリコシド系抗菌薬には耐性を示した。

考察：本邦では血液培養の頻度が欧米と比べて少なく、本菌による敗血症が見逃されている可能性が高いと報告されている¹⁾。当院の血液培養依頼件数は 2006年7,189件, 2007年8,481件, 2008年10,077件と年々増加しており、血液培養の意識の向上が本菌の検出につながったと考えられた。本菌による感染者は担癌患者や易感染者に多く、死亡率も 33% (10/30例) と報告されている²⁾ が、基礎疾患のない健常人であっても発症することが報告されている³⁾。受傷後の処置や初期治療開始時期が、転帰に関与すると考えられ、イヌ・ネコによる咬傷・搔傷であっても、早期に医療機関を受診するように啓発することが重要であると考えられる。

参考文献

- 1) 菊池一美, 他, 日本臨床微生物学雑誌 15: 9-14, 2005
- 2) Janda JM, *et al.*, Emerg Infect Dis 12: 340-342, 2006
- 3) Le Moal G, *et al.*, Clin Infect Dis 36: e42-e46, 2003

神戸市立医療センター中央市民病院

臨床検査技術部

竹川啓史 江藤正明 崎園賢治 野上美由紀

小谷陽子 水谷文子 富永悦二 三木寛二

<外国情報>

2010/11北半球インフルエンザシーズンに推奨されるワクチン株—WHO

これは、北半球の次季インフルエンザシーズンにおけるワクチン株についての推奨である。南半球に対する推奨は 2010年9月に行う予定である。

2009年9月～2010年1月のインフルエンザの活動性：この期間中に世界各国で最も流行したウイルスはパンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 ウイルス [以下, パンデミック A (H1N1) 2009] であった。北半球では通常のインフルエンザ流行よりも早く流行が始まり、2010年1月までに数カ国を除き終息傾向となっている。季節性の A (H1N1) 亜型ウイルス [以下, 季節性 A (H1N1)] はわずかな報告にとどまり, A (H3N2) 亜型ウイルス [以下, A (H3N2)] は散発的に報告された。B 型ウイルス (以下, B 型) はアジア, オーストラリア, ニューゼaland, およびアフリカとヨーロッパの数カ国, アメリカ大陸の多くの国々で報告され, 中国では 2010年1月までに B 型がもっとも優勢となっている。

インフルエンザ A (H5N1) と A (H9N2) : 2009年10月1日～2010年2月17日までに, カンボジア, エジプト, ベトナムからインフルエンザ A (H5N1) のヒト症例 16 例 (うち死亡 4 例) が報告された。インドネシアからは 2009年1月以降のヒト症例 22 例 (うち死亡 20 例) が報告されている。これまでのところ, ヒト→ヒト感染が継続しているとの証拠はない。2009年10月, 12月には香港からインフルエンザ A (H9N2) のヒト症例 2 例 (相互の関係なし) が報告された。

最近の分離株における抗原性の特徴：

A (H1N1) : 大多数がパンデミック A (H1N1) 2009 で, 抗原性はワクチン株 A/California/7/2009 と同様であった。季節性 A (H1N1) の抗原性は A/Brisbane/59/2007 に非常に類似していた。

A (H3N2) : 抗原性は A/Perth/16/2009 に非常に類似していた。

B 型 : B/Victoria/2/87 系統と B/Yamagata (山形) /16/88 系統が流行しており, 前者が優勢である。前者は B/Brisbane/60/2008 と抗原性が非常に類似していた。後者は, 中国での分離株は B/Hubei-Wujiagang/158/2009, バングラデシュなどでの分離株は B/Florida/4/2006 にそれぞれ抗原性が類似していた。

抗インフルエンザ薬への耐性：パンデミック A (H1N1) 2009 では, H275Y 変異によるオセルタミビル耐性ウイルスが少数検出されており, その多くはオセ

< 病原細菌検出状況、由来ヒト・2010年4月6日現在報告数 >

検体採取月別 (地研・保健所)-1

(2010年4月6日現在累計)

	2008年				2009年					
	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	4月	5月	6月
Verotoxin-producing <i>E. coli</i>	416	218	107	53	27	28	27	52	127	145 (1)
Enterotoxigenic <i>E. coli</i>	1	2	1	5	-	1	12 (12)	1	1	1
Enteropathogenic <i>E. coli</i>	16	6	7	10	14	5	8	19	4	11
Other diarrheagenic <i>E. coli</i>	3	2	-	2	2	3	6 (1)	8	2	1
<i>Salmonella</i> Typhi	3 (3)	6 (4)	1	2 (1)	-	-	-	-	1 (1)	2 (2)
<i>Salmonella</i> Paratyphi A	-	1 (1)	1	1 (1)	-	-	1 (1)	-	1 (1)	-
<i>Salmonella</i> 04	35	9	18	9	7	4	8	9	14	14
<i>Salmonella</i> 07	35	58	13	37	10	12	16	10 (2)	23	12
<i>Salmonella</i> 08	10	13	6	6	3	2	7	3	3	6
<i>Salmonella</i> 09	68	48	30	13	9	6	19	6	11	29
<i>Salmonella</i> 03, 10	1	1	1	-	-	-	1	-	1	-
<i>Salmonella</i> 01, 3, 19	1	1	-	1	1	-	1	-	-	-
<i>Salmonella</i> 013	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
<i>Salmonella</i> 016	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
<i>Salmonella</i> 018	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-
<i>Salmonella</i> 021	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
<i>Salmonella</i> group unknown	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
<i>Vibrio cholerae</i> 01:El Tor Ogawa, CT+	-	1	-	-	-	-	1 (1)	-	1 (1)	-
<i>Vibrio cholerae</i> 01:El Tor Ogawa, CT-	-	-	-	-	1 (1)	-	-	-	-	-
<i>Vibrio cholerae</i> 01, CT(-)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Vibrio cholerae</i> non-01&0139	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	6	-	-	-	-	-	-	-	-	1
<i>Vibrio fluvialis</i>	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Vibrio mimicus</i>	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1	-	-	1	-	-	-	-	-	1
<i>Aeromonas sobria</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Aeromonas hydrophila/sobria</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Aeromonas caviae</i>	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1
<i>Campylobacter jejuni</i>	94	127	58	60	45	31	25	69	75	162
<i>Campylobacter coli</i>	5	9	8	3	1	-	2	6	9	15
<i>Campylobacter jejuni/coli</i>	-	1	-	-	2	1	-	-	-	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	24	60	23	10	20	16	20	37	15	41
<i>Clostridium perfringens</i>	29	3	4	43	16	130	13	59	15	17
<i>Bacillus cereus</i>	7	13	-	1	2	-	-	2	3	23
<i>Listeria monocytogenes</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
<i>Yersinia enterocolitica</i>	3	1	1	1	1	1	2	-	6	2
<i>Shigella dysenteriae</i> 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Shigella flexneri</i> 1a	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
<i>Shigella flexneri</i> 2a	-	1 (1)	1	-	-	-	-	-	-	-
<i>Shigella flexneri</i> 3a	-	-	-	2 (2)	1 (1)	-	1	-	-	-
<i>Shigella sonnei</i>	5 (4)	9 (8)	6 (6)	7 (7)	5 (3)	-	5 (5)	2 (2)	7 (5)	2 (1)
<i>Shigella</i> species unknown	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus</i> group A	30	36	64	88	69	86	73	77	69	80
<i>Streptococcus</i> group B	-	1	-	2	1	-	1	1	4	3
<i>Streptococcus</i> group C	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus</i> group G	-	3	1	-	-	-	2	2	3	3
<i>Streptococcus</i> other groups	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	2	1	1	2	-	1	-	1	-	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20	19	20	22	14	21	14	24	22	30
<i>Bordetella pertussis</i>	1	-	3	1	-	2	3	9	3	1
<i>Legionella pneumophila</i>	4	5	3	2	-	-	2	1	1	3
<i>Legionella longbeachae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	39	64	56	37	40	51	28	24	7	68
<i>Mycobacterium bovis</i>	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2	2	6	8	2	3	3	4	3	4
<i>Haemophilus influenzae</i> b	1	3	3	5	1	3	-	1	3	3
<i>Haemophilus influenzae</i> non-b	13	25	12	21	12	18	24	10	14	12
<i>Neisseria meningitidis</i>	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Enterococcus faecium</i>	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-
<i>Enterococcus gallinarum</i>	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	-	-	-	-	-	-	1	-	-	2
<i>Cryptococcus neoformans</i>	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
合計	880 (7)	754 (14)	456 (6)	457 (11)	309 (5)	427	328 (20)	440 (4)	449 (8)	699 (4)

() : 輸入例再掲

検体採取月別 (地研・保健所)-2

(2010年4月6日現在累計)

2009年		2010年						合計	
7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月		
319 (1)	280	264 (1)	251 (1)	82	49	30	17	2492 (4)	Verotoxin-producing <i>E. coli</i>
5 (2)	2 (1)	2	9	4 (1)	1 (1)	1	1	50 (17)	Enterotoxigenic <i>E. coli</i>
14	21	5	7	14	26	22	16	225	Enteropathogenic <i>E. coli</i>
2 (1)	-	-	-	-	2	3	2	38 (2)	Other diarrheagenic <i>E. coli</i>
-	1	1	-	-	-	1	-	18 (11)	<i>Salmonella</i> Typhi
-	1 (1)	1	-	1 (1)	-	-	-	8 (6)	<i>Salmonella</i> Paratyphi A
21	33	15	8	7	3	4	3	221	<i>Salmonella</i> 04
20	35	51 (1)	16	6	6	10	9	379 (3)	<i>Salmonella</i> 07
8	15	11	5	-	2	5	3	108	<i>Salmonella</i> 08
18	52	26	14	13	16 (1)	9	17	404 (1)	<i>Salmonella</i> 09
1	2	-	2	1	1	-	-	12	<i>Salmonella</i> 03, 10
1	-	-	-	-	-	-	-	6	<i>Salmonella</i> 01, 3, 19
1	-	-	2	-	-	-	-	4	<i>Salmonella</i> 013
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Salmonella</i> 016
-	-	-	-	-	-	-	-	2	<i>Salmonella</i> 018
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Salmonella</i> 021
-	1	1	-	-	1	-	-	4	<i>Salmonella</i> group unknown
-	-	1 (1)	2 (2)	1 (1)	-	-	-	7 (6)	<i>Vibrio cholerae</i> 01:EI Tor Ogawa, CT+
-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1)	<i>Vibrio cholerae</i> 01:EI Tor Ogawa, CT-
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Vibrio cholerae</i> 01, CT(-)
1	3	-	-	-	-	-	-	5	<i>Vibrio cholerae</i> non-01&0139
-	17	7	-	-	-	-	-	31	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
2	1	-	-	-	-	-	-	4	<i>Vibrio fluvialis</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Vibrio mimicus</i>
2	3	1	1	-	-	-	-	10	<i>Aeromonas hydrophila</i>
-	2	-	-	-	-	-	-	2	<i>Aeromonas sobria</i>
1	1	-	-	-	-	-	-	2	<i>Aeromonas hydrophila/sobria</i>
2	-	-	-	-	-	-	-	6	<i>Aeromonas caviae</i>
79	95	79	51	58	91	28	44	1271	<i>Campylobacter jejuni</i>
6	10	10	7	4	7	1	3	106	<i>Campylobacter coli</i>
1	6	-	-	8	2	-	-	22	<i>Campylobacter jejuni/coli</i>
39	26	31	19	37	18	12	51	499	<i>Staphylococcus aureus</i>
17	7	16	26	1	15	44	21	476	<i>Clostridium perfringens</i>
6	5	9	16	1	-	3	2	93	<i>Bacillus cereus</i>
-	-	-	-	-	1	-	-	3	<i>Listeria monocytogenes</i>
-	4	6	2	-	-	-	-	30	<i>Yersinia enterocolitica</i>
-	-	-	-	-	-	-	1	1	<i>Shigella dysenteriae</i> 2
1	-	1 (1)	-	-	-	1	-	5 (1)	<i>Shigella flexneri</i> 1a
1 (1)	1	-	-	2 (2)	1	1 (1)	-	8 (5)	<i>Shigella flexneri</i> 2a
-	1 (1)	-	3 (1)	-	-	1	1 (1)	10 (6)	<i>Shigella flexneri</i> 3a
4 (1)	2	3 (1)	6 (3)	5 (4)	-	-	-	68 (50)	<i>Shigella sonnei</i>
-	-	1 (1)	-	-	-	1 (1)	-	2 (2)	<i>Shigella</i> species unknown
45	29	24	36	95	34	31	58	1024	<i>Streptococcus</i> group A
2	2	3	-	-	-	-	1	21	<i>Streptococcus</i> group B
1	-	-	-	-	-	-	-	3	<i>Streptococcus</i> group C
1	1	3	-	2	-	-	1	22	<i>Streptococcus</i> group G
-	-	2	-	-	-	-	-	2	<i>Streptococcus</i> other groups
-	-	-	-	-	1	1	-	11	<i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>
37	16	8	19	20	24	14	18	362	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
2	4	5	2	2	-	-	2	40	<i>Bordetella pertussis</i>
2	2	1	3	-	-	2	-	31	<i>Legionella pneumophila</i>
-	-	-	-	1	-	-	-	1	<i>Legionella longbeachae</i>
-	-	8	-	-	-	-	1	423	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Mycobacterium bovis</i>
11	14	9	15	8	6	5	3	108	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
2	-	3	2	2	3	1	1	37	<i>Haemophilus influenzae</i> b
25	12	9	4	8	18	10	14	261	<i>Haemophilus influenzae</i> non-b
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Neisseria meningitidis</i>
-	-	1	-	-	-	-	-	1	<i>Enterococcus faecalis</i>
-	-	1	-	-	1	1	-	5	<i>Enterococcus faecium</i>
1	-	-	1	-	-	-	-	3	<i>Enterococcus gallinarum</i>
-	-	-	2	-	11	-	-	16	<i>Enterococcus casseliflavus</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	2	<i>Cryptococcus neoformans</i>
701 (6)	707 (3)	619 (6)	531 (7)	383 (9)	340 (2)	242 (2)	290 (1)	9012 (115)	合計

() : 輸入例再掲

報告機関別 (地研・保健所) 2010年2月検体採取分 (2010年4月6日現在)

	札幌市	秋田県	山形県	福島県	茨城県	千葉県	東京都	神奈川県	横浜市	川崎市	新潟県	富山県	石川県	静岡県	滋賀県	京都府	大阪府
Verotoxin-producing <i>E. coli</i>	1	1	-	-	-	1	-	-	3	-	-	-	2	2	-	-	5
Enterotoxigenic <i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Enteropathogenic <i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	2	-
Other diarrheagenic <i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Salmonella</i> 04	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
<i>Salmonella</i> 07	-	2	-	-	-	-	-	-	2	1	1	-	-	-	1	-	2
<i>Salmonella</i> 08	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
<i>Salmonella</i> 09	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	1
<i>Campylobacter jejuni</i>	-	1	-	-	-	2	1	-	-	11	-	6	-	-	3	3	1
<i>Campylobacter coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	-	-	-	-	2	-	2	7	-	-	-	-	2	16	-
<i>Clostridium perfringens</i>	-	-	-	-	-	-	18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Bacillus cereus</i>	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Shigella dysenteriae</i>	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Shigella flexneri</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus</i> group A	-	31	-	3	-	-	-	4	4	-	-	-	-	-	-	6	9
<i>Streptococcus</i> group B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
<i>Streptococcus</i> group G	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13	-
<i>Bordetella pertussis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i> b	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i> non-b	-	-	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-
合計	1	35	2	12	1	6	21	5	12	20	1	6	2	2	11	51	22
<i>Salmonella</i> 血清型内訳																	
04 Typhimurium	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-
07 Infantis	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	1	-	1
07 Thompson	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
07 Montevideo	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
07 Mbandaka	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
08 Newport	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
08 Hadar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09 Enteritidis	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	1
<i>Shigella</i> 血清型内訳																	
<i>Shigella dysenteriae</i> 2	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Shigella flexneri</i> 3a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
A群溶レン菌T型内訳																	
T1	-	4	-	2	-	-	-	-	4	-	-	-	-	-	-	-	1
T4	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	2
T11	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T12	-	18	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	5
T25	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T28	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TB3264	-	3	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	2	1
Untypable	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-

() : 輸入例再掲

海外渡航先別 2010年2月～3月累計 (2010年3月31日現在)

検査所	イ	イ	カ	シ	大	ベ	タ	ス	ポ	ニ	例
	ン	ン	ン	ン	韓	ト	ン	ベ	ル	ュー	
	ン	ド	ボ	ガ	民	ナ	ザ	イ	ト	ジー	
	シ	ネ	デ	ポ	国	ム	ニ	ガ	ガ	ランド	
	ド	ア	ア	ル	国	ム	ア	ン	ル	ド	数
Dengue virus 2	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
地研・保健所											
Verotoxin-producing <i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
<i>Shigella flexneri</i> 3a	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	1
<i>Shigella sonnei</i>	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	3
Dengue virus not typed	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Dengue virus 1	-	2	-	1	-	-	-	-	-	-	2
Dengue virus 3	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
Norovirus genogroup II	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	1
Herpes simplex virus 1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1

* 「病原体個票」により渡航先が報告された例を集計
2つ以上の国/地域へ渡航した例を含む、記載された国から来日した輸入例を含む

報告機関別 (つづき)

(2010年4月6日現在)

神	奈	広	高	福	佐	宮	鹿	合	
戸	良	島	知	岡	賀	崎	島	計	
市	県	市	県	市	県	県	県		
-	-	-	-	-	1	1	-	17	Verotoxin-producing <i>E. coli</i>
-	-	-	-	-	-	1	-	1	Enterotoxigenic <i>E. coli</i>
13	-	-	-	-	-	-	-	16	Enteropathogenic <i>E. coli</i>
-	-	-	-	-	-	-	2	2	Other diarrheagenic <i>E. coli</i>
-	-	-	-	-	-	1	-	3	<i>Salmonella</i> 04
-	-	-	-	-	-	-	-	9	<i>Salmonella</i> 07
-	1	-	-	-	-	-	-	3	<i>Salmonella</i> 08
-	13	-	-	-	-	-	-	17	<i>Salmonella</i> 09
4	2	5	3	2	-	-	-	44	<i>Campylobacter jejuni</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	3	<i>Campylobacter coli</i>
17	-	-	-	5	-	-	-	51	<i>Staphylococcus aureus</i>
3	-	-	-	-	-	-	-	21	<i>Clostridium perfringens</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	2	<i>Bacillus cereus</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Shigella dysenteriae</i>
-	-	-	-	-	1 (1)	-	-	1 (1)	<i>Shigella flexneri</i>
-	-	-	1	-	-	-	-	58	<i>Streptococcus</i> group A
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Streptococcus</i> group B
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Streptococcus</i> group G
-	-	-	-	-	-	-	-	18	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
-	-	-	1	-	-	-	-	2	<i>Bordetella pertussis</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
-	-	-	3	-	-	-	-	3	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Haemophilus influenzae</i> b
-	-	-	-	-	-	-	-	14	<i>Haemophilus influenzae</i> non-b
37	16	5	8	7	2 (1)	3	2	290 (1)	合計
<i>Salmonella</i> 血清型内訳									
-	-	-	-	-	-	1	-	3	04 Typhimurium
-	-	-	-	-	-	-	-	5	07 Infantis
-	-	-	-	-	-	-	-	1	07 Thompson
-	-	-	-	-	-	-	-	2	07 Montevideo
-	-	-	-	-	-	-	-	1	07 Mbandaka
-	-	-	-	-	-	-	-	2	08 Newport
-	1	-	-	-	-	-	-	1	08 Hadar
-	13	-	-	-	-	-	-	17	09 Enteritidis
<i>Shigella</i> 血清型内訳									
-	-	-	-	-	-	-	-	1	<i>Shigella dysenteriae</i> 2
-	-	-	-	-	1 (1)	-	-	1 (1)	<i>Shigella flexneri</i> 3a
A群溶レン菌T型内訳									
-	-	-	-	-	-	-	-	11	T1
-	-	-	1	-	-	-	-	6	T4
-	-	-	-	-	-	-	-	1	T11
-	-	-	-	-	-	-	-	26	T12
-	-	-	-	-	-	-	-	3	T25
-	-	-	-	-	-	-	-	2	T28
-	-	-	-	-	-	-	-	7	TB3264
-	-	-	-	-	-	-	-	2	Untypable

() : 輸入例再掲

(19ページからのつづき)

ルタミビル投与と関連している。A(H3N2) および B型ではオセルタミビル耐性は報告されていないが、季節性 A(H1N1) の多くはオセルタミビル耐性である。ザナミビル耐性ウイルスは報告されていない。ほとんどすべてのパンデミック A(H1N1)2009 および多くの A(H3N2) は M2 阻害剤であるアマンタジン、リマンタジンに耐性であった。季節性 A(H1N1) の多くは感受性であった。季節性 A(H1N1) の一部でオセルタミビルと M2 阻害剤の両方に耐性であった。

2010/11北半球インフルエンザシーズンに推奨されるワクチン株：パンデミック A(H1N1)2009 が世界的に流行しており、季節性 A(H1N1)、A(H3N2)、B型は2009年9月～2010年1月の期間では多くの国でわずかに確認されるにとどまっている。

2010/11シーズンではパンデミック A(H1N1)2009

を中心に A(H3N2) と B型が流行する可能性が高い。最近の疫学的状況を考えると、季節性 A(H1N1) は流行しない可能性が高い。これらに基づき、以下のワクチン株を推奨する。

A/California/7/2009 (H1N1) 類似株

A/Perth/16/2009 (H3N2) 類似株

B/Brisbane/60/2008類似株

(WHO, WER, 85, No. 10, 81-92, 2010)

ヒトにおける鳥インフルエンザ A(H5N1) —— エジプトからの教訓

エジプトでは2006年2月17日に高病原性鳥インフルエンザ A(H5N1) が家禽から発見されて以来、流行を続けている。ヒトでは2006年3月17日～2009年12月30日までに、死亡27例を含む90症例が報告されている。

臨床診断名別 (地研・保健所) 2010年2月～3月累計 (2010年3月31日現在)

	細菌性赤痢	腸管出血性大腸菌感染症	レジオネラ症	劇症型溶血性菌感染症	A群溶血性菌咽頭炎	感染性胃腸炎	百日咳	マイコプラズマ肺炎	その他	不明・記載なし	合計
Verotoxin-producing <i>E. coli</i>	-	16	-	-	-	-	-	-	-	-	16
<i>Salmonella</i> 07	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
<i>Salmonella</i> 09	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	2
<i>Campylobacter jejuni</i>	-	-	-	-	-	2	-	2	-	-	4
<i>Campylobacter jejuni/coli</i>	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1
<i>Bacillus cereus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	2
<i>Shigella flexneri</i> 3a	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
<i>Shigella sonnei</i>	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3
<i>Streptococcus pyogenes</i>	-	-	-	1	10	-	-	-	-	-	11
<i>Bordetella pertussis</i>	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
<i>Legionella pneumophila</i>	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	3
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	4	2	2	-	8
<i>Haemophilus influenzae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
合計	4	16	3	1	10	7	4	3	5	3	56

*「病原体個票」により臨床診断名が報告された例を集計
診断名は感染症発生動向調査対象疾病+食中毒

これは、インドネシア、ベトナムに続く世界3位の症例報告数である。ここでは、2006年3月20日～2009年8月31日の間にエジプトから世界保健機関 (WHO) へ報告され、WHOのWebページで公開された85例の検査室確定症例について、その公開情報を用いて疫学的検討を行ったので報告する。

発症年ごとの症例数は、2006年18人、2007年25人、2008年8人、2009年34人であった。症例の年齢中央値は6歳 (範囲: 12カ月～75歳)、死亡例では25歳 (4～75歳) であった。男女別の年齢中央値は、女性15歳 (14カ月～75歳)、男性4歳 (12カ月～32歳) であった。女性の年齢分布が男性に比べ広がったのは、家禽への曝露が最も重要な感染の危険因子と考えられることから、女性のほうが家禽に関係した活動に従事していたからかもしれない。男女比は0.6 (男性32, 女性53) であったが、年齢群によって男女比は統計学的に有意に異なっていた [<10歳1.1, 10～19歳0.3, 30～39歳0.2, 40～49歳0 (症例無し), 50歳以上0 (全例が女性)]。

発症から入院までの期間の中央値は2日 (12時間～11日) であった。回復した症例の中央値が1日 (12時間～5日) であったのに対し、死亡例では6日 (2～11日) であった。年齢群別では、10～19歳の群の中央値が1日 (12時間～8日) であったのに対し、20歳以上では4日 (12時間～11日) であった。発病から死亡までの時間の中央値は9日 (5～30日)、入院から死亡までの時間の中央値は4日 (1～25日) であった。

全体の致死率は32% (27/85) で、インドネシアやベトナム等より低い。女性の致死率45% (24/53) は

男性9% (3/32) に比べ非常に高かったが、その理由は不明である。年齢群ごとの致死率は、10歳未満4% (2/49), 10～19歳61% (8/13), 20～29歳78% (7/9), 30～39歳67% (8/12), 40～49歳症例無し, 50歳以上100% (2/2) であった。特に20～39歳の女性における致死率は高く71% (15/21) であった。

3例を除き、すべての症例が感染した家禽および家禽製品、あるいは感染鳥の食肉処理による曝露を受けていた。鳥への曝露の度合いと死亡との関係は不明である。

アフリカの大部分では年齢が高くなるにつれ病院にかかる頻度が低くなることから知られている上に、季節性インフルエンザのような命にかかわらないような病気は自宅療養すると思われるため、週小報告されていると考えられる。エジプトにおける2009年の症例数の急増に加え、中国やベトナムでは、家禽における強力な鳥インフルエンザ対策の実施にもかかわらずヒトへの感染が再発生しており、このウイルスがパンデミックになる潜在能力は依然明らかである。エジプトでは感染した家禽への曝露が症例の唯一の共通点であり、ヒトにおける鳥インフルエンザA (H5N1) の拡大の重要な危険因子である。

(Euro Surveill. 2010; 15 (4) pii=19473)
(担当: 感染研・赤坂, 具, 中島, 八幡, 多田)

臨床診断名別 2009年10月～2010年3月累計

(2010年3月31日現在)

臨床診断名別	E	つ	デ	日	急	風	麻	イ	R	咽	感	水	手	伝	突	百	ヘル	流	流	無	マイ	性	尖	食	そ	不	合
	型	肝	虫	病	熱	熱	疹	疹	ザ	症	熱	炎	痘	病	斑	疹	咳	ナ	炎	炎	炎	炎	ス	マ	毒	他	計
Enterovirus NT	-	-	-	-	-	-	1	-	27	5	2	12	3	15	3	1	1	4	2	2	-	-	-	-	79	158	
Coxsackievirus A2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	5	
Coxsackievirus A3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	2	3	
Coxsackievirus A4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	-	-	-	-	-	-	7	12	
Coxsackievirus A5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	2	2	-	-	-	-	-	-	4	10	
Coxsackievirus A6	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	11	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-	3	21	
Coxsackievirus A9	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	10	13	
Coxsackievirus A10	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	2	-	2	-	-	-	8	-	-	-	-	-	-	-	2	15	
Coxsackievirus A16	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	12	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	3	18	
Coxsackievirus B1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	
Coxsackievirus B2	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	4	16	
Coxsackievirus B3	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	3	6	
Coxsackievirus B4	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	2	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	13	23	
Echovirus 6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	2	5	
Echovirus 7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	2	
Echovirus 9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2	
Echovirus 11	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	16	19	
Echovirus 25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	
Echovirus 30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	2	
Poliovirus 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	11	
Poliovirus 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	8	
Poliovirus 3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	3	8	
Enterovirus 68	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	
Enterovirus 71	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	21	-	-	-	1	1	-	2	-	-	-	-	-	7	33	
Parechovirus NT	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	5	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	2	11	
Parechovirus 1	-	-	-	-	-	-	1	1	9	19	-	-	2	-	-	-	2	-	-	3	1	-	-	-	3	8	
Rhinovirus	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	3	1	-	-	-	100	141	
Influenza virus A not subtyped	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3	
Influenza virus A H1pdm	-	-	-	-	-	-	-	15285	7	4	5	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	3070	17 18390	
Influenza virus A H3	-	-	-	-	-	-	-	14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14	
Influenza virus B NT	-	-	-	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	
Influenza virus B/Victoria	-	-	-	-	-	-	-	40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40	
Influenza virus B/Yamagata	-	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	
Influenza virus C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14	14	
Parainfluenza virus	-	-	-	-	-	-	-	3	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	35	2 44	
Respiratory syncytial virus	-	-	-	-	-	-	-	37	332	7	2	1	-	-	1	1	1	1	1	2	-	-	-	-	319	4 709	
Human metapneumovirus	-	-	-	-	-	-	-	12	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	48	1 63	
Mumps virus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	29	19	-	-	-	-	-	5	2 55	
Measles virus genotype NT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	
Dengue virus	-	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	8
Reovirus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	
Rotavirus group A	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	91	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1 95
Astrovirus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Small round structured virus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Norovirus genogroup unknown	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	152	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	1 159	
Norovirus genogroup I	-	-	-	-	-	-	-	1	-	47	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	44	39	131	
Norovirus genogroup II	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1074	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	180	201 9 1465	
Sapovirus genogroup unknown	-	-	-	-	-	-	-	-	-	24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25
Sapovirus genogroup I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6
Sapovirus genogroup II	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4
Adenovirus NT	-	-	-	-	-	-	-	20	6	2	40	-	-	4	-	-	2	1	-	1	-	-	-	-	44	- 120	
Adenovirus 1	-	-	-	-	-	-	-	5	1	7	6	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	31	7 58	
Adenovirus 2	-	-	-	-	-	-	-	7	4	8	20	1	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	70	5 117	
Adenovirus 3	-	-	-	-	2	-	-	-	1	1	5	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	11	- 21	
Adenovirus 5	-	-	-	-	-	-	-	5	1	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	17	3 30	
Adenovirus 6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5
Adenovirus 7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	- 1	
Adenovirus 8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	4
Adenovirus 11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1 3	
Adenovirus 31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	- 3	
Adenovirus 37	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	18	-	-	-	-	-	-	-	-	20
Adenovirus 40/41	-	-	-	-	-	-	-	-	-	32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	32
Adenovirus 41	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	- 26	
Herpes simplex virus NT	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9	1 11	
Herpes simplex virus 1	-	-	-	-	3	-	-	7	1	-	-																

<i>Haemophilus influenzae</i> : Review	94	Isolation of influenza AH3 virus from outbreak in a kindergarten, March 2010–Kumamoto.....	103
Invasive bacterial infections among children–nationwide multi-facility joint investigation conducted in 2007-2009.....	95	An adult case of hand, foot and mouth disease caused by enterovirus 71, February 2010–Osaka	104
Trend of Hib infection as observed from a Hib infection case database, “Hib DB”, May 2009-January 2010.....	97	Molecular epidemiology of enterovirus 71–watching from Yamagata, 1990-2007	104
Prevalence of antimicrobial resistance among <i>Haemophilus influenzae</i> isolated from invasive infection cases in Japan, 2000-2009	98	Sporadic <i>Salmonella</i> Poona infection in nursery schools in Hamamatsu City, June 2009.....	105
Health status and adverse reactions found among people receiving Hib vaccine–nationwide survey from April 1, 2009 to February 9, 2010	99	A case of melioidosis infected in Viet Nam and diagnosed after long delay after return to Japan, January 2010.....	107
Outline of Hib vaccine development and quality control.....	100	Highly ceftriaxone-resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i> isolated from larynx, January 2009–Kyoto	108
Systemic infection of <i>Haemophilus influenzae</i> : current situation and vaccination practices–Chiba.....	101	Four cases of <i>Capnocytophaga canimorsus</i> sepsis caused by dog and/or cat bites, 2007-2008–Kobe City.....	109
Present situation of <i>Haemophilus influenzae</i> meningitis and investigation on the safety of Hib vaccine–Kagoshima	102		

<THE TOPIC OF THIS MONTH>

Invasive *Haemophilus influenzae* type b Infection and Hib vaccine, Japan

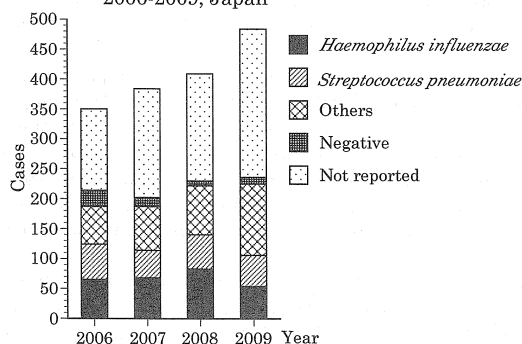
Haemophilus influenzae is a gram-negative coccobacillus/bacillus. For *H. influenzae* having capsule, there are six serotypes, from a to f, which are determined by the structure of the capsular sugar chain. Strains devoid of capsule are classified as non-typable, which are commensal to the human nose cavity. Highly invasive *H. influenzae* has capsule of type b, and is called Hib. It causes septicemia, meningitis, acute pharyngitis and other severe invasive infections in newborns and infants (see p. 94 of this issue).

In December 2008, Hib vaccine was finally introduced to Japan as a voluntary immunization, and epidemiological investigation on invasive Hib infection has started as a research project of Ministry of Health Labour and Welfare (MHLW). This article, dealing with *H. influenzae* for the first time in the Topic of the Month of IASR, reviews the current situation of Hib infection in Japan using the data obtained through the MHLW and other projects.

Epidemiology: Currently no national infectious disease surveillance focuses on the *H. influenzae* infection, though its epidemiology can be glimpsed in the bacterial meningitis data that are collected from 500 designated sentinel hospitals based on National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID) under the Infectious Disease Control Law.

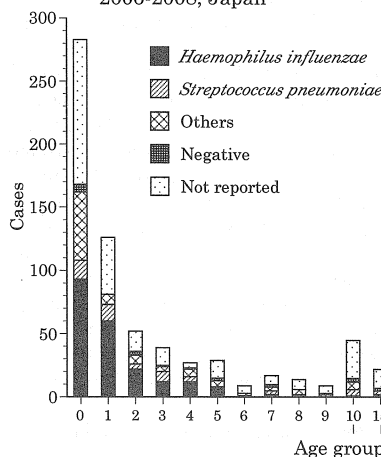
1. Bacterial meningitis under NESID: In 2006-2009, 350-484 bacterial meningitis cases were reported annually, and the cases tended to increase in recent years (Fig. 1 and Table 1). The most frequent ages of the patients were zero and one year, and the frequency gradually decreases to the school entry year. The frequency increases again after thirty years of age (Fig. 2). The

Figure 1. Bacterial meningitis cases by pathogen, 2006-2009, Japan



(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: Data based on the reports received before January 7, 2010)

Figure 2. Age distribution of bacterial meningitis cases by pathogen, 2006-2008, Japan



(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: Data based on the reports received before January 7, 2010)

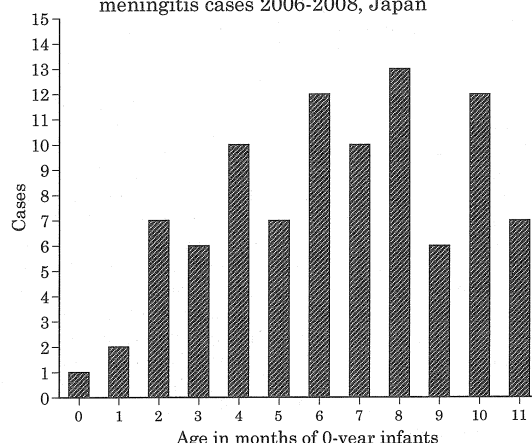
Table 1. Yearly cases diagnosed as bacterial meningitis, by pathogen, 2006-2009

Pathogen	2006	2007	2008	2009	Total
<i>Haemophilus influenzae</i>	65	68	83	54	270
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	59	46	57	52	214
Other bacteria	63	73	82	119	337
Not detected	27	15	8	11	61
Not specified	136	182	179	248	745
Total	350	384	409	484	1,627

(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: Data based on the reports received before January 7, 2010)

(Continued on page 93')

(THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

Figure 3. Age in months of 0-year *Haemophilus influenzae* meningitis cases 2006-2008, Japan

(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases:
Data based on the reports received before January 7, 2010)

causative agents were known only for half of the bacterial meningitis cases. Among cases whose causative agents were identified, *H. influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* were prominent (Fig. 1 and Table 1). *H. influenzae* was dominant among patients younger than 5 years, but rare among those older than 6 years of age (Fig. 2). Among zero year-old patients, *H. influenzae* meningitis starts to increase after 2 months of age (Fig 3.).

2. Invasive bacterial infections among young children: According to the Japan-wide multi-facility joint study (Hokkaido and nine other Prefectures) conducted in 2007-2009 (see p. 95 of this issue), the frequency of Hib meningitis was 5.6-8.2 per 100,000 population under 5 years of age, and invasive Hib infections other than meningitis was 1.4-5.4. Yearly occurrence of childhood Hib meningitis is estimated to be slightly more than four hundred.

3. Hib infection database: Since May 2009, all the hospitals in Japan having pediatric beds are invited to register, on voluntary basis, hospitalized Hib infection cases among 0-15 year olds to the home page of Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases (NIID) (<http://idsc.nih.go.jp/disease/hib/hib-db.html>) (see p. 97 of this issue). In nine months from May 2009 to January 2010, 103 medical facilities registered total 200 cases. Of these, 84% were 0-2-year-olds (36% for 0-year, 31% for 1-year, and 17% for 2-year), and among 0-year-old children 70% were older than 7 months of age. The most frequent was meningitis (128 cases) followed by bacteremia (77 cases), septicemia (26 cases), pneumonia (20 cases) and acute pharyngitis (12 cases), etc. There were five cases with severe sequelae, such as developmental, mental and motor disturbances and six cases with impaired otological function. There were three fatal cases and the case-fatality rate was 1.5% among the registered cases.

Treatment and antimicrobial resistance: For invasive Hib infection, ceftriaxone (CTRX), cefotaxime (CTX), meropenem (MEPM) or CTX+MEPM is used in recent years. Analysis of *H. influenzae* isolated from purulent meningitis cases in recent 10 years (see p. 98 of this issue) revealed that β -lactamase-nonproducing ampicillin resistance (BLNAR) reached 60% of the cases in 2009, and, BLNAR and other β -lactamase-producing amoxicillin/clavulanic acid resistance (BLPACR II) combined, 90% of the isolates were drug resistant.

Hib vaccine: Hib vaccine started to be used from 1980s abroad. To enhance immunogenicity, capsule polysaccharide antigen is conjugated to carrier protein, i.e., a conjugate vaccine is currently used. Further improvement of Hib vaccine is ongoing. In December 2008, Hib vaccine produced by a foreign manufacturer was introduced to Japan and the vaccination was started on voluntary basis. The imported vaccine was controlled for the quality by NIID according to the Quality Control Standards in compliance with the Standards of Biological Products; the laboratory tests include tests of polysaccharide content, endotoxin content, and abnormal toxicity. Only lots that passed the National Quality Control are provided to the medical institutions. Currently, on account of the limited capacity of the manufacturer, the supply of the vaccine hardly satisfies the consumers' demand, but enough quantity of vaccine will be provided before 2011 (see p. 100 of this issue).

In foreign countries that incorporated Hib vaccine in the vaccine program for children, incidence of Hib infection has decreased dramatically. The effect of Hib vaccine introduced in Japan is yet to be seen. According to the survey of the health status and side-effect among those receiving Hib vaccines, of the 1,768 individuals vaccinated at 750 locations in Japan from April 1, 2009 to February 9, 2010, 1,088 were aged under 1 year (419 were 0-6 months and 669 were 7-11months), 676 were 1-5 years, 2 were 6 years or over, and 2 were age unknown; 1,269 (72%) had no systemic side effects and 1,184 (67%) had no local reactions (see p. 99 of this issue).

Summary: Though the frequency of Hib meningitis and other Hib-related invasive infections is 7.0-12.8 per year in 100,000 population under age of five (see p. 95 of this issue), the treatment is sometimes difficult. Those who survived the infection may often suffer from severe residual symptoms. Increasing incidence of the antimicrobial resistant strains makes the treatment more difficult. Some prefectures are providing the vaccine to children on the public expense (see p. 102 of this issue), but vaccine coverage remains low (see p. 101 of this issue). As the severe invasive type of Hib infection can be prevented by the vaccine, measures should be taken so that more children in Japan are accessible to safe Hib vaccines.

For more appropriate evaluation of the vaccine efficacy, the surveillance of Hib infection has to be intensified. For correct therapeutic choice, the patients' blood should be routinely cultured for the bacteria before administration of antibiotics.

The statistics in this report are based on 1) the data concerning patients and laboratory findings obtained by the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases undertaken in compliance with the Law Concerning the Prevention of Infectious Diseases and Medical Care for Patients of Infections, and 2) other data covering various aspects of infectious diseases. The prefectural and municipal health centers and public health institutes (PHIs), the Department of Food Safety, the Ministry of Health, Labour and Welfare, quarantine stations, and the Research Group for Enteric Infection in Japan, have provided the above data.

Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases

Toyama 1-23-1, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640, JAPAN Fax (+81-3)5285-1177, Tel (+81-3)5285-1111, E-mail iasr-c@nih.go.jp